

Bestimmung der TER-MAG3 ohne Blutentnahme –
Eine Validierung der Methode nach
Schommartz

Dissertation
zur Erlangung des akademischen Grades
doctor medicinae (Dr. med.)

**vorgelegt dem Rat der Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Schiller-Universität Jena**

von Kai Hessel

geboren am 02.04.1978 in Greiz

Gutachter 1: Prof. D. Gottschild - Jena

Gutachter 2: Prof. J. Misselwitz - Jena

Gutachter 3: PD A. Schlichter - Gera

Tag der öffentlichen Verteidigung:

06.04.2010

Abkürzungsverzeichnis

Abb	Abbildung
ACE-Hemmer	Angiotensin-Converting-Enzyme-Hemmer
AUG	Auscheidungsurographie
BfS	Bundesamt für Strahlenschutz
BMI	Body-Mass-Index
Cl	Clearance
DADS	Diamidodisulphydryl
DTPA	Diethyltriaminpentaacetat
EANM	European Association of Nuclear Medicine
EDTA	Ethylendiamintetraacetat
ERPF	effektiver renaler Plasmafluss
FF	Filtratfunktion
GFR	glomeruläre Filtrationsrate
HPLC	high performance liquid chromatography
HWZ	Halbwertszeit
ID	Injektionsdosis
IKK	Intraklassenkorrelationskoeffizient
i.v.	intravenös
I / ¹³¹ I / ¹²³ I	Iod
keV	Kiloelektronenvolt
KG	Körpergewicht
KOF	Körperoberfläche
Krea	Kreatinin
LEAP	low-energy all purpose
LEGP	low-energy generell purpose
MBq	Megabequerel
min	Minute
MRT	Magnetresonanztomographie
MW DIFF	Mittelwert der Differenz
n	Anzahl
OIH	ortho-Iod-Hippursäure

PAH	para-Amino-Hippursäure
p.i.	post injectionem
PKK	Pearson'scher Korrelationskoeffizient
ROI	Region of interest
SD	standard deviation – Standardabweichung
sec	Sekunden
Sens	Sensitivität
Sono	Sonographie
Spez	Spezifität
Tc	Technetium
^{99m} Tc-MAG3	^{99m} -Technetium-Mercaptoacetyltriglycin
TER	tubuläre Extraktionsrate

Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung	3
1.1.1.	Historischer Hintergrund der Nierenfunktionsdiagnostik	3
1.2.	Aktuelle Methoden zur Clearancebestimmungen	5
1.2.1.	Grundlagen	5
1.2.1.1.	Nierenfunktion	5
1.2.1.2.	Clearance	6
1.2.1.3.	Radiopharmaka	7
1.2.1.4.	Methoden der Clearancebestimmung	9
1.2.1.4.1.	Messung unter Gleichgewichtsbedingungen	9
1.2.1.4.2.	Clearancebestimmungen bei fallenden Plasmaspiegeln (single injection/slope)	10
1.2.1.4.2.1.	Multiple Blutentnahmen	10
1.2.1.4.2.1.1.	Stewart-Hamilton-Prinzip	10
1.2.1.4.2.1.1.1.	Zwei-Kompartiment-Modell	13
1.2.1.4.2.1.1.2.	Ein-Kompartiment-Modell	15
1.2.1.4.2.2.	Single-Sample-Methode	16
1.2.1.4.2.3.	Externe Messmethoden	20
1.2.1.4.3.	Methode nach Schommartz	20
1.3.	Ziele der Arbeit	22
2.	Patienten und Methodik	23
2.1.	Patientenauswahl	23
2.1.1.	Patienten	23
2.2.	Untersuchungstechnik der Nierenfunktionsszintigraphie	23
2.2.1.	Ablauf und Durchführung	23
2.2.2.	Vorbereitung der Materialien	24
2.2.3.	Radionuklid und Aktivitätsmenge	24
2.3.	Bildverarbeitung	25
2.3.1	Kollimator	25
2.3.2.	Szintillationsdetektor	25
2.3.3.	Photomultiplier und Elektronik	26
2.3.4.	Aufnahmen	27
2.3.5.	Auswertung der Daten	27
2.3.6.	Clearance-Bestimmung	28

2.4.	Methode nach Schommarz	30
2.5.	Datenakquisition	30
2.6.	Gruppenbildung	33
2.7.	statistische Berechnungen	34
2.7.1.	Korrelationskoeffizient nach Pearson	34
2.7.2.	Intraklassenkorrelationskoeffizient nach Lin	34
2.7.3.	Sensitivität und Spezifität	37
2.8.	Darstellung der Ergebnisse	38
3.	Ergebnisse	39
3.1.	Vergleich der gesamten Stichprobe	39
3.2.	Aufteilung in die Einzelgruppen	42
3.2.1.	Ermittlung des Cutoffs durch Betrachtung der Einzelgruppen	43
3.2.1.1.	Gruppe I	43
3.2.1.2.	Gruppe II	44
3.2.1.3.	Gruppe III	45
3.2.2.	Bestimmung von Einflussgrößen auf die Messwerte	45
3.2.2.1.	Einfluss des Geschlechts	46
3.2.2.2.	Einfluss des Alters	47
3.2.2.3.	Einfluss des Gewichts	49
3.2.2.4.	Kombinationen	52
4.	Diskussion	54
4.1.	Methodenkritik	56
4.2.	Eigene Ergebnisse	58
4.2.1.	Gesamte Stichprobe	58
4.2.2.	Einzelgruppen	58
4.2.3.	Einfluss des Geschlechts	59
4.2.4.	Einfluss des Alters	60
4.2.5.	Einfluss des Gewichtes	60
4.2.6.	Kombinationen	61
4.3.	Zusammenfassende Betrachtung	62
5.	Schlussfolgerung	64
6.	Literaturverzeichnis	65
6.	Anhang	72

Danksagung	72
Lebenslauf	73
Ehrenwörtliche Erklärung	74

Zusammenfassung

Die Nieren dienen der Ausscheidung harnpflichtiger Substanzen, der Konservierung von Bedarfsstoffen, der Regelung des Wasser- und Elektrolythaushaltes und des Säure-Basen-Haushaltes sowie der Bildung und Inaktivierung vieler Hormone.

Es wurden zahlreiche Substanzen untersucht, die sich zur Nierenfunktionsdiagnostik anbieten, aber nur zwei waren für die Untersuchung geeignet und zwar die beiden Hippursäurederivate PAH (para-Amino-Hippursäure) und ortho-Iod-Hippursäure (OIH).

Zahlreiche Verfahren der Clearancebestimmung sind in den letzten Jahren immer wieder ausführlich untersucht und weiterentwickelt worden.

Dabei gilt ^{99m}Tc -MAG3 als das derzeit gebräuchlichste Radiopharmazeutikum zur Nierenfunktionsszintigraphie.

In bisher unveröffentlichtem Material beschrieb Schommartz 2005 eine weitere Vereinfachung der Clearance-Messung am Menschen. Dazu wird zusätzlich zu den ROI's über den Nieren eine ROI über dem Herzen eingezeichnet und für den Zeitraum 15-30 min p.i. durch eine Exponentialfunktion angenähert. Da am Anfang die Umverteilung des Radiopharmakons in die verschiedenen Räume stattfindet, werden die Messungen erst ab der 15. Minute untersucht. Aus der Verschwinderate des Pharmakons wird dessen Halbwertszeit im Körper bestimmt.

Die Clearance ergibt sich aus:

$$\text{Clearance} = \frac{0.693 \times \text{Verteilungsvolumen}}{t_{1/2}} \quad (\text{Schommartz und Müller 2005})$$

Das Verteilungsvolumen wird nach Bubeck mit 7.05 l (Bubeck 1993) angegeben.

Seine Methode wurde bisher nur an einem relativ kleinen Patientenkollektiv (n=60) untersucht.

Ziel dieser Arbeit ist, diese Methode anhand einer größeren Stichprobe zu validieren.

Für unsere Untersuchung standen 222 Patienten, die sich 2004 aus den verschiedensten Fragestellungen zur Nierenfunktionsdiagnostik in der Klinik für Nuklearmedizin der Friedrich-Schiller-Universität vorstellten, einbezogen, bei denen eine Nierenfunktionsszintigraphie mit ^{99m}Tc -MAG3 durchgeführt wurde. Die Hauptdiagnosen

lagen bei Patienten zur Tumordiagnostik und ~kontrolle und Kindern zur Entzündungsdiagnostik.

Bei der statistischen Auswertung wichen wir vom Procedere bei Schommartz ab. Dieser hatte den Pearson'schen Korrelationskoeffizienten berechnet. Zur Untersuchung eines statistischen Zusammenhanges zweier Methoden eignet sich der Intraklassenkorrelationskoeffizient nach Lin besser.

Nach Auswertung der Daten sind wir zum Ergebnis gekommen, dass die neue Methode keinen eindeutigen Zusammenhang mit der Methode der seitengetrenten Nierenfunktionsuntersuchung, wie sie von Bubeck eingeführt wurde, ergibt.

Die neue Methode zeigt, dass die Streuung der Werte einen Bereich erreicht, der eine Aussage im klinischen Alltag nicht zufrieden stellend darzustellen ist.

Es zeigen sich Korrelationen, die sich im besten Fall in einem befriedigenden Bereich befinden. Daraus muss man als Schlussfolgerung ziehen, dass die Methode nach Schommartz nur Verwendung finden sollte, wenn sich am Patienten sehr schlechte Venenverhältnisse zeigen und damit keine Blutentnahme nach den Vorschriften am kontralateralen Arm möglich ist. Dabei ist natürlich die eingeschränkte Aussagekraft zu beachten und die Diagnostik um andere Methoden zu erweitern.

1. Einleitung

1.1. Historischer Hintergrund der Nierenfunktionsdiagnostik

Die Nieren dienen der Ausscheidung harnpflichtiger Substanzen, der Konservierung von Bedarfsstoffen, der Regelung des Wasser- und Elektrolythaushaltes und des Säure-Basen-Haushaltes sowie der Bildung und Inaktivierung vieler Hormone.

Die anatomische Darstellung der Niere durch Malpighi (1666) und die physiologische durch Bowman (1847) stellten die Grundlage für die Nierendiagnostik dar.

Es folgten die Entdeckung der Funktion der Glomeruli und der Tubuli (Ludwig – 1843) und die Vermutung, der glomeruläre Urin sei ein Plasmafiltrat (Bearn, Richards – 1924). Die endgültige physiologisch-chemische Bestätigung der Funktion des Glomerulus erfolgte 1926 durch Rehberg.

Es wurden zahlreiche Substanzen untersucht, die sich zur Nierenfunktionsdiagnostik anboten, aber nur zwei waren für die Untersuchung geeignet und zwar die beiden Hippursäurederivate PAH (para-Amino-Hippursäure) und ortho-Iod-Hippursäure (OIH).

Beide Substanzen wurden von Smith et al 1951 auf ihre Einsatzfähigkeit in der klinischen Routine geprüft (Smith 1951). Er entschied, dass die Art und Weise der Sekretion der beiden Substanzen identisch sei, aber er für die Routinebestimmung PAH favorisiere, weil es chemisch einfacher zu analysieren sei.

Die Forscher Oeser und Billion haben 1952 das stabile Iodatomb in Uroselectan B durch das radioaktive ¹³¹Iod ersetzt. Damit konnte man nun zu den bis dahin durchgeführten morphologischen Untersuchungen auch quantitative Aussagen über die Dynamik der Nierenfunktion machen. Diese wurden allerdings noch ex-vitro per Uretherkatheter seitengetreunt untersucht.

1956 wurden durch Taplin et.al. erstmals mit kollimierten Szintillationsdetektoren Zeit-Aktivitätskurven über der Niere erstellt.

Aufgrund von Einschränkungen der Kontrastmittel in ihrer Aussagekraft, wobei eine Metabolisierung im hepatischen Kreislauf die wichtigste darstellt, mussten neue Pharmaka gefunden werden.

Tubis et.al. griffen 1960 auf die OIH zurück und markierten sie mit ^{131}I . Die von Smith aufgestellte These, dass sich PAH und OIH nicht unterscheiden, wurde in Frage gestellt. Nachgewiesen wurde es von Burbank et.al., indem sie simultane Clearancemessungen mit ^{131}I OIH und PAH durchführten (1961).

Die nun entwickelte ^{131}I OIH wurde fortan zur Untersuchung eingesetzt und zunächst kontinuierlich i.v. verabreicht (Haynie et.al., 1961), später im Bolus appliziert (Wenzl et.al. 1963)

1964 zeigte zum Winkel in seiner groß angelegten experimentellen und klinischen Studie mit über 3000 Isotopennephrogrammen bei über 1800 Patienten, dass eingesetztes ^{131}I OIH zusätzliche Informationen, wie Abflussbehinderungen, andere Kontrastmittel-anreichernde oder - aussparende Prozesse erlaubte. (zum Winkel 1964)

Das nun immer häufiger verwendete ^{131}I OIH wurde aufgrund seiner geringen Abbildungsqualität und hohen Strahlenexposition (Beta-Komponente und lange physikalische Halbwertszeit (HWZ)(8 Tage)) 1971 von Wellmann et.al. durch ^{123}I OIH ersetzt.

^{123}I kann aber nur im Zyklotron produziert werden und weist eine HWZ von 13 Stunden auf, was ein logistisches und finanzielles Problem darstellte. Zusätzlich kann es mit ^{124}I kontaminiert sein, was die Abbildungsqualität reduziert und die Strahlenexposition erhöht. Danach tritt beim Zerfall eine hohe, für die Gamma-Kamera unerwünschte, Photonenenergie von 511 keV auf. Diese kommt vom ^{124}I . Diese stellt zwar nur einen insgesamt geringen Teil der Strahlung dar (2 %), reicht aber aus, um die Bildqualität zu mindern. (Bubeck 1990)

Aufgrund der Arbeit von Davison et al wurde eine Reihe von Diamiddithiol-(N_2S_2)-Liganden entwickelt und mit Tc-Komplexen verbunden, wodurch ähnliche Eigenschaften, wie die der OIH entstanden. Der zu Beginn favorisierte Tc-99m- CO_2 -DADS-A-Komplex hatte beim routinemäßigen Einsatz einen entscheidenden Nachteil. Er zerfällt während der Komplexierung von Tc-99m in 2 Epimeren, die erst durch „high performance liquid chromatogram“ (HPLC) getrennt werden müssen.

Gleichzeitig ist die Aussagekraft bei stark reduzierter Nierenfunktion sehr eingeschränkt. Fritzberg et al entwickelten 1985 auf der Grundlage der DADS-Komplexe einen Triamidmonothiol(N_2S -)Liganden, das Mercaptoacetyltriglycin (MAG3). Hierbei entstehen bei der Komplexierung keine Stereoisomere und somit ist eine Kitpräparation möglich.

Damals zeigten tierexperimentelle Studien und erste Untersuchungen am Menschen, dass dieses Radiopharmakon mit allen Vorteilen der Tc-Markierung in seinem pharmakokinetischen Verhalten eine hohe Ähnlichkeit zu OIH aufweist.

1.2. Aktuelle Methoden zur Clearancebestimmungen

Zahlreiche Verfahren der Clearancebestimmung sind in den letzten Jahren immer wieder ausführlich untersucht und weiterentwickelt worden. Neue Verfahren kamen hinzu. Je nach Fragestellung gibt es sehr viele verschiedene Verfahren, bei denen auch nationale Unterschiede eine Rolle spielen. Im Folgenden sollen nun die in Deutschland gebräuchlichsten Verfahren dargestellt werden. Dabei kann nur ein Überblick gegeben werden.

1.2.1. Grundlagen

1.2.1.1. Nierenfunktion

Das Prinzip der Nierenfunktion besteht darin, dass von dem durchfließenden Blut in den Glomeruli ein Ultrafiltrat in die Nierentubuli abgepresst wird, das dann nierenbeckenwärts fließt. Dieses Ultrafiltrat, anfangs dem Serumwasser ähnlich wird nun beim Durchlauf durch das Tubulussystem, mithilfe von Resorption und Sekretion, modifiziert. Diese Prozesse finden sowohl als passive Diffusion, als auch in Form aktiver Transportmechanismen statt. (Hierholzer und Fromm 1997)

1.2.1.2. Clearance

Die Nieren sind ganz wesentlich an der Regulation des inneren Milieus beteiligt. Aufgrund dessen sind auch Plasmaanalysen ein Maß für die Nierenfunktion. Plasmaanalysen sind vor allem dann aussagekräftig, wenn man zusätzlich zur Bestimmung der Konzentration des Stoffes im Plasma auch eine Urinanalyse durchführt, wodurch dann Clearancebestimmungen möglich werden. Dabei wird die über eine bestimmte Zeit gemessene Konzentration eines Stoffes im Plasma mit der zur gleichen Zeit ausgeschiedenen Menge der Substanz verglichen. (Hierholzer und Fromm 1997)

Die renale Clearance ist definiert als $U \cdot V / P$, wobei U die Konzentration einer Testsubstanz im Urin, V das Urinvolumen, welches pro Zeiteinheit ausgeschieden wird und P die Konzentration der Substanz im Plasma. Die Angabe erfolgt in ml/min.

Die Clearance ist somit das Plasmavolumen, das pro Minute mindestens durch die Nieren fließen muss, um die ausgeschiedene Substanzmenge der Niere zuzuführen. (Hierholzer und Fromm 1997)

Die Clearance für eine bestimmte Substanz wird bestimmt durch die physiologischen nierenspezifischen Prozesse: die glomeruläre Filtration, die tubuläre Extraktion und die tubuläre Reabsorption.

Ziel der Clearancebestimmung ist es, für die o.g. Einzelprozesse jeweils spezifische Substanzen zu entwickeln. Es wurden zahlreiche Substanzen gefunden, die sich dadurch unterscheiden, dass sie eine unterschiedliche Plasmaproteinbindung, eine unterschiedliche Molekülgröße und unterschiedlich starke sekundäre Abbauewege (beispielsweise hepatisch-biliär) aufweisen.

Die glomeruläre Filtration wird durch den physiologischen Parameter „Glomeruläre Filtrationsrate (GFR)“ bestimmt. Die Testsubstanz zur Bestimmung der GFR muss frei filtrierbar sein, d.h. eine möglichst kleine Molekülgröße und eine nahezu fehlende Plasmaproteinbindung. Dazu darf sie von den Tubuli weder sezerniert noch resorbiert werden.

Die gemessene glomeruläre Filtrationsrate (GFR) entspricht dem Volumen an Plasmawasser, das pro min filtriert wird, wobei beim Menschen der filtrierte Anteil am Gesamtplasmawasser 20% beträgt. Da Inulin die o.g. Eigenschaften aufweist und auch nicht am Stoffwechsel der Niere selbst beteiligt ist, gilt seine Clearance als Maß der GFR.

Will man den „effektiven renalen Plasmafluss“ (ERPF) bestimmen, benötigt man eine Substanz, die zusätzlich tubulär extrahiert und dabei vollständig aus dem Plasma eliminiert wird. Die einzige Substanz, die diesen Anforderungen genügt, ist PAH (para-Amino-Hippursäure). Bei der Messung des ERPF ist zu beachten, dass der tatsächliche Wert etwa 10% über dem gemessenen liegt, da bei Durchfluss durch die Nieren etwa 3% des Blutes Kapillargefäße und Interstitium versorgt und 7% durch juxtamedulläre Nephronen fließt.

Zur Messung der tubulären Reabsorption muss man die Clearancequotienten berechnen. Darunter versteht man die Clearance einer Substanz X, dividiert durch die gleichzeitig gemessene Inulinclearance. Es lässt sich daraus dann ablesen:

$C_x/C_{\text{Inulin}} = 1$ Substanz X wird wie Inulin ausgeschieden, d.h. diese Substanz wird weder resorbiert noch sezerniert

$C_x/C_{\text{Inulin}} < 1$ Substanz X wird teilweise oder ganz resorbiert

$C_x/C_{\text{Inulin}} > 1$ Substanz X wird filtriert und sezerniert

(Hierholzer und Fromm 1997)

1.2.1.3. Radiopharmaka

In Deutschland werden zur Messung der glomerulären Funktion vorwiegend radiomarkierte Komplexbildner wie Ethyldiamintetraacetat (EDTA) oder Diethyltriaminpentaacetat (DTPA) verwendet. Bei langjährigen Untersuchungen wurde festgestellt, dass sich die mit diesen beiden Substanzen bestimmte GFR nur unwesentlich voneinander (flemming et al 1991) und kaum von der Inulinclearance (Brøchner-Mortensen et al 1969; Chantler et al 1969; Rehling et al 1984) unterscheiden. Den höheren Stellenwert hat hierbei $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DTPA, da es sich zusätzlich für die szintigraphische Bildgebung eignet. Es zeigte sich allerdings, dass bei diesem Radiopharmakon herstellerabhängig Stoffwechselnebenprodukte entstehen, die nicht filtriert werden, da diese sich an Plasmaproteine binden und somit am Ende eine niedrigere GFR resultiert. (Carlsen et al 1980, Russell et al 1983)

Zur ERPF-Bestimmung können sowohl ^{131}I -Hippuran, als auch ^{123}I -Hippuran und MAG3 verwendet werden. (Krammer 2004)

Dabei gilt $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MAG3 (Abb. 1) als das derzeit gebräuchlichste Radiopharmazeutikum zur Nierenfunktionsszintigraphie.

Das als Anion vorliegende MAG3 zeigt eine Plasmaproteinbindung von 90-95%, sodass sein glomerulär filtrierter Anteil praktisch zu vernachlässigen ist und die Clearance nahezu der tubulären Extraktionsrate entspricht (TER-MAG3). Eine Aussage über den EPRF sollte allerdings mit MAG3 nicht gemacht werden, da hierfür zu wenige vergleichende Untersuchungen mit PAH vorliegen. Grundsätzlich ist eine Übertragung der Ergebnisse der tubulären Extraktionsrate auf den EPRF nur bei vollständiger Nierenreife, sowie bei normaler Funktion und ohne gleichzeitige Therapie mit vasoaktiven Substanzen (ACE-Hemmer) möglich.

Die physikalische Halbwertszeit von $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MAG3 beträgt 6 Stunden und die Strahlenexposition liegt mit einer effektiven Dosis bei 0,8 mSv pro Untersuchung. Auch bei Mehrfachuntersuchungen (Transplantatnieren, pharmakologische Belastungstests) ist sie weit niedriger als z.B. bei einer Kontrastmittelangiographie. (Schicha und Schober 2003)

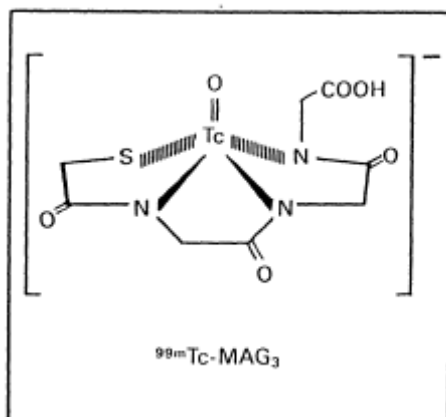


Abb. 1. Chemische Struktur des Radionuklids Technetium-99m-Mercaptoacetyltriglycerin

Untersuchung	Röntgen intravenöses Urogramm	Röntgen Nierenangio- graphie	Nuklearmedizin Funktions- szintigramm
Gonadendosis (mSv):			
Hoden	3	30	0,2
Ovarien	10	12	0,34
Knochenmarksdosis (mSv):	2	10	0,4

Radiopharmazeutikum	Nuklid	Aktivität (MBq) (Erwachsene)	Effektive Äquivalentdosis (mSv)
MAG ₃	^{99m} Tc	185	0,75
DTPA	^{99m} Tc	370	2,2
DMSA	^{99m} Tc	74	1,2
Hippuran	¹³¹ I	11	0,28
Hippuran	¹²³ I	37	0,6

Abb. 2. Strahlenbelastung durch verschiedene Radiopharmaka (Hertel und Hör 1999)

1.2.1.4. Methoden der Clearancebestimmung

Es werden zwei Methoden der Clearance-Bestimmung unterschieden. Zum einen die Messung unter konstanter Infusion des Radiopharmakons (sog. Steady-State-Clearance, Infusionsclearance), zum anderen die Messung der Clearance nach einmaliger Applikation des Radiopharmakons (Slope-Clearance, single-shot-Clearance, Bolus-Clearance, Clearance im Slope oder Intersept-Methode).

1.2.1.4.1. Messung unter Gleichgewichtsbedingungen (Bubeck 2003)

Die Messung unter Gleichgewichtsbedingungen stellt den Goldstandard dar, da sie die höchste Genauigkeit und Reproduzierbarkeit aufweist und unabhängig von theoretischen Annahmen und Modellvorstellungen ist. Diese klassische Infusionsclearance stellt allerdings einen sehr zeitaufwendigen (mehrstündige Infusion) Prozess dar. Zudem ist eine exakte Urinvolumenmessung erforderlich, die nur durch Katheterisieren der Harnblase erreicht werden kann.

Die Katheterisierung der Harnblase kann mittels rückkopplungsgesteuerter Infusionstechnik umgangen werden. (Scholz et al 1967; Pedersen et al 1971) Die Genauigkeit der Methode bleibt dabei erhalten. Es werden ab einem festgelegten Zeitpunkt (ca. 40. Minute) nach Injektion (p.i.) des Radiopharmakons (Bsp.: ^{99m}Tc-DTPA und/oder ¹³¹I-OIH) die Zählraten über den Schultern des liegenden Patienten mittels Szintillationsdetektoren registriert.

Sinkt nun die Zählrate durch die renale Elimination der Substanz, wird ein Pumpsystem aktiviert, welches die Testsubstanz in kleinen Mengen injiziert (100-200 Schritte pro Minute). (s. Abb. 3) Es wird dadurch eine konstante Plasmakonzentration erreicht.

Am Ende wird eine einmalige Blutentnahme durchgeführt und die Konzentration bestimmt. Es lässt sich nun nach Korrektur des physikalischen Zerfalls des verwendeten Radionuklids die Clearance wie folgt berechnen:

$$Cl = (N \times D) / c \quad [\text{ml/min}]$$

dabei sind: N = durchschnittliche Anzahl der Motorschritte pro Minute [min^{-1}]; D = applizierte Aktivitätsdosis pro Motorschritt [cps]; c = Plasmakonzentration der Clearancesubstanz [cps/ml].

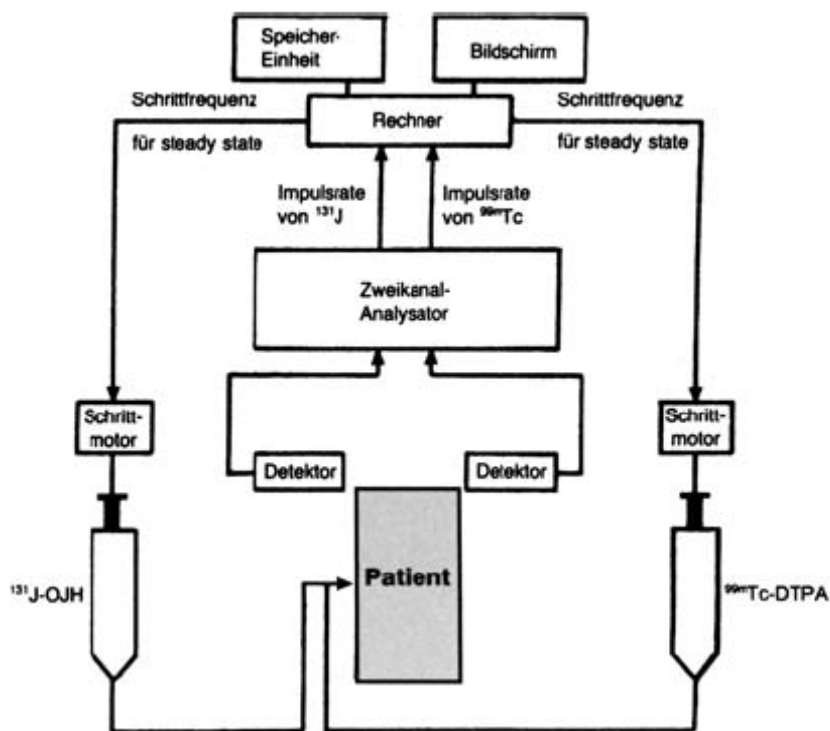


Abb. 3. Schematische Darstellung einer simultanen Bestimmung von GFR und ERPF unter Gleichgewichtsbedingungen mit einem rückkopplungsgesteuerten Infusionssystem

Verwendet man z.B. $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DTPA und $[^{131}\text{I}]\text{OIH}$ gleichzeitig, so ist nach entsprechender Übersprechkorrektur die gleichzeitige Bestimmung von GFR und ERPF und damit auch die Berechnung der Filtratfunktion (FF) ($\text{FF} = \text{GFR}/\text{ERPF}$) möglich.

Gegenüber der kontinuierlichen Infusionsclearance hat dieses Verfahren den Vorteil, dass keine Katheterisierung der Harnblase und kein Urinsammeln notwendig sind und dass sich auch der Zeitaufwand in einem akzeptablen Rahmen bewegt.

Es muss allerdings beachtet werden, dass es sich bei diesem Verfahren nicht um eine Messung der tatsächlich mit dem Urin ausgeschiedenen Substanzmenge handelt, sondern um eine „Plasmaclearance“-Bestimmung. Das könnte dazu führen, dass die berechnete Clearance zu hoch ist, wenn z.B. die verwendete Substanz zusätzlich hepatisch eliminiert wird, was speziell für Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz zutrifft oder wenn das Radiopharmakon in der Tubuluszelle akkumuliert, wie beim akuten Nierenversagen.

Wegen des apparativen Aufwandes und den speziellen Anforderungen an das technische Personal ist der Einsatz dieser Methode für die klinische Praxis limitiert, sie sollte jedoch bei wissenschaftlichen Fragestellungen, insbesondere bei der Validierung von anderen, einfacheren Methoden als Referenzmethode verwendet werden.

1.2.2. Clearancebestimmungen bei fallenden Plasmaspiegeln (single injection/slope)

1.2.2.1. Multiple Blutentnahmen

1.2.2.1.1. Stewart-Hamilton-Prinzip

Abgeleitet ist diese Methode von der klassischen Indikator-Verdünnungsmethode (Hall et al 1977), wonach die Rate, mit der eine Substanz aus dem Körper verschwindet, dem Produkt der Clearance und der spezifischen Plasmakonzentration zu einem bestimmten Zeitpunkt entspricht. Dazu wird angenommen, dass die Clearance während der Untersuchung konstant bleibt. Durch Integration der Berechnung erhält man dann die Gesamtaktivität im Körper, also der applizierten Menge.

Nach Umformen der Gleichung zeigt sich, dass die renale Clearance der Quotient aus applizierter Aktivität (m) und Integral der spezifischen Plasmakonzentration über die Zeit ist und damit der Fläche unter der Zeitaktivitätskurve vom Injektionszeitpunkt bis Unendlich entspricht:

$$Cl = \frac{m}{\int_{[t(0) \text{ bis } \infty]} c(t) dt}$$

Zur Begrenzung des Untersuchungszeitraumes kann man die Fläche unter der Plasmaverschwindkurve in zwei Komponenten unterteilen (s. Abb. 4). Dabei ist Fläche A_1 die Fläche unter der gemessenen Kurve bis zum Zeitpunkt der letzten Blutentnahme (t_n); diese kann nun graphisch oder durch numerische Integration bestimmt werden.

$$Cl = \frac{m}{\int_{[t(0) \text{ bis } t(n)]} c(t) dt}$$

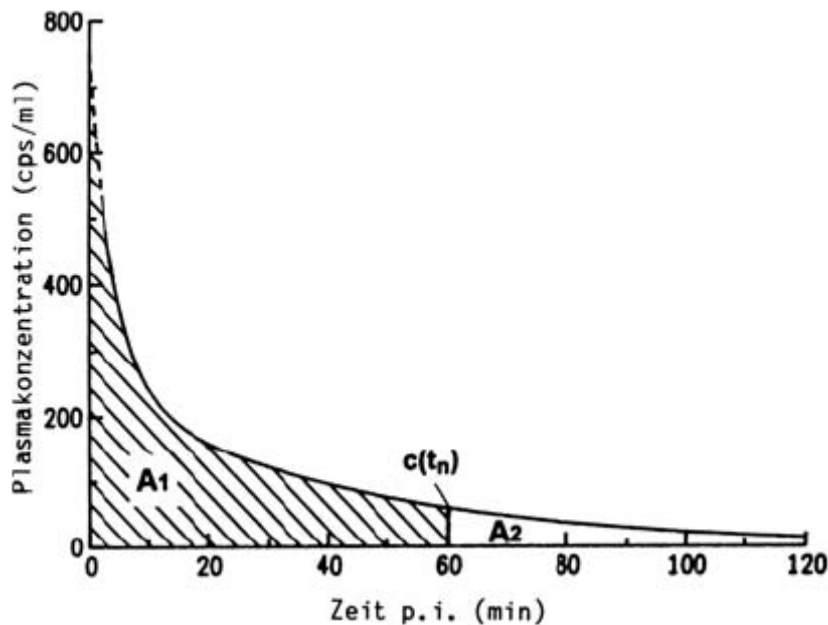


Abb.4. Plasmazeitaktivitätskurve nach Einmalapplikation einer Clearancesubstanz

Ist die Messung ausreichend lang, d.h. 3-4 Stunden bei glomerulär filtrierten und 1-2 Stunden bei tubulär sezernierten Substanzen, folgt der Rest der Kurve (nach t_n) einem monoexponentiellen Abfall, wonach für $t > t_n$ die Plasmakonzentration als

$$c(t) = c(t_n) \cdot e^{-b(t-t(n))}$$

ausgedrückt werden kann. Dabei ist b die Abfallkonstante der Exponentialfunktion für die Fläche A_2 , wodurch die Steigung der Kurve nach t_n bestimmt ist. Durch Integration der o.g. Gleichung von t_n bis unendlich ergibt sich:

$$A_2 = c(t_n) / b$$

Die Clearance errechnet sich folglich aus der Division der Injektionsdosis (ID, umgerechnet auf cps) durch die Summe der beiden Flächen unter der Plasmaverschwindekurve:

$$Cl = ID / [A_1 + A_2] = ID / [A_1 + c(t_n) / b]$$

Damit lässt sich nun die Clearance ohne jegliche Annahme bezüglich der Verteilung des Pharmakons in den verschiedenen Kompartimenten des Körpers bestimmen.

1.2.2.1.2. Zwei-Kompartiment-Modell

Nach Sapirstein (sapirstein et al 1955) kann die Plasmaverschwindekurve mit einem annähernd biphasischen Verlauf (s. Abb. 5) beschrieben werden:

$$y = a_1 \cdot e^{-b_1(t)} + a_2 \cdot e^{-b_2(t)} \quad (\text{schnelle + langsame Phase})$$

Dabei entsprechen a_1 und a_2 den Schnittpunkten der Einzelkomponenten mit der y-Achse und b_1 und b_2 den Abfallkonstanten des jeweiligen Kompartiments.

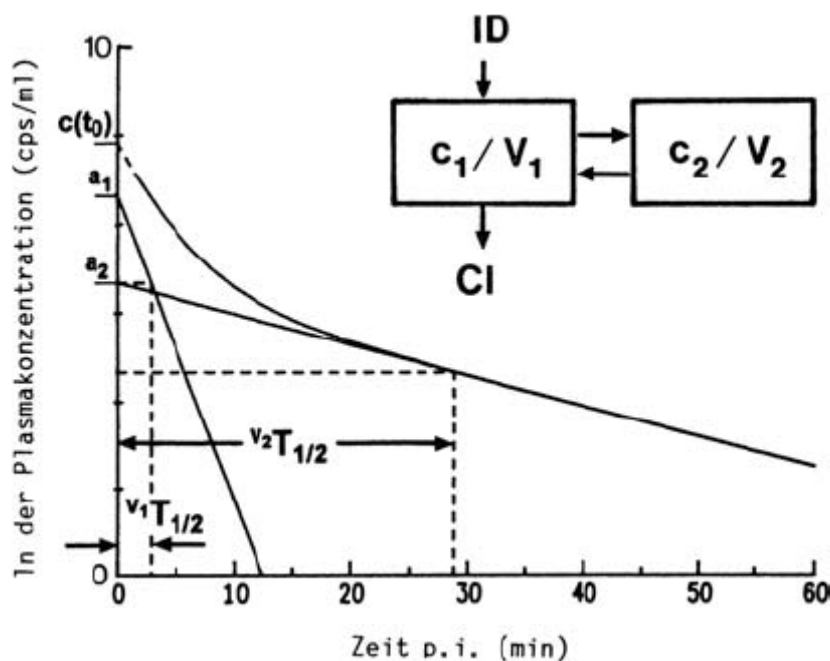


Abb. 5. Schematische Darstellung des Zwei-Kompartiment-Modells nach Sapirstein et al (Sapirstein et al 1955)

In diesem Modell repräsentiert V_1 das Volumen des zentralen Kompartiments, in das das Radiopharmakon verabreicht wurde und in welchem es sich ohne Verzögerung verteilt. V_2

entspricht einem geschlossenen extravasalen Raum, in das die Substanz diffundiert und sich aber auch wieder in V_1 zurückverteilt. Dies ist abhängig vom Konzentrationsgradienten zwischen den beiden Kompartimenten ($|c_1 \text{ minus } c_2|$). Es ist nun aber zu beachten, dass sich jedoch kein wirklicher Gleichgewichtszustand zwischen den beiden Kompartimenten einstellt, sondern c_1 gleicht c_2 nur zu einem einzigen Zeitpunkt, nämlich dann, wenn die Clearance substanz kontinuierlich mit einer der Clearance entsprechenden Rate aus dem ersten Kompartiment (V_1) eliminiert wird. Liegt eine fehlende Nierenfunktion vor, stellt sich näherungsweise ein Konzentrationsgleichgewicht zwischen den beiden Kompartimenten ein, was aber nur für Substanzen gilt, die keine Plasmaproteinbindung aufweisen.

Weiterhin muss man beachten, dass V_1 und V_2 keinem anatomischen oder physiologischen Verteilungsraum entsprechen; die Summe aus V_1 und V_2 ist als Gesamtverteilungsvolumen (ohne Nieren und Harnblase) anzusehen. Danach lässt sich die Clearance wie folgt berechnen:

$$Cl = ID \cdot b_1 / (a_1 b_2 + a_2 b_1) \quad [\text{ml/min}]$$

Zur Bestimmung der GFR sind Blutentnahmen bis 4 Stunden (mind. 3 Std.) p.i. und zur Bestimmung des ERPF bzw. der Tubulären Extraktionsrate (TER) bis 3 Stunden (min. 2 Std.) p.i. erforderlich, wobei die erste Blutentnahme zwischen 5 und 10 Minuten p.i. erfolgen und die Anzahl der Proben mindestens 6 betragen sollte.

Durch den hohen technischen und zeitlichen Aufwand der Clearancebestimmung unter Gleichgewichtsbedingungen werden Ergebnisse nach diesem Zwei-Kompartiment-Modell häufig als Referenzmethode verwendet. Aber auch diese Methode ist nur ein Kompromiss zwischen Genauigkeit und Praktikabilität, es gelten ebenso die genannten Einschränkungen bezüglich der fehlenden Kontrolle der tatsächlich mit dem Urin ausgeschiedenen Tracermenge. Dazu wurde in einer Studie von Russel et. al. 1995 herausgefunden, dass das Sammeln von Urinproben nur bei Patienten mit sehr eingeschränkter Nierenfunktion in der klinischen Routinediagnostik erforderlich ist. (Russel und Dubovsky 1995)

Wie Hall 1977 (Hall et al 1977) zeigen konnte, sind bei Patienten mit vergrößertem extrazellulärem Raum falsch hohe Ergebnisse zu erwarten. Weiterhin sind Verunreinigungen (z.B. an Plasmaproteine gebundene Komplexe bei der Verwendung von

^{99m}Tc -DTPA) und die Verwendung unterschiedlicher Software-Programme zur Daten-Auswertung der Grund für fehlerhafte Ergebnisse und Interpretationen.

1.2.2.1.3. Ein-Kompartiment-Modell

Aufgrund der eingeschränkten Praktikabilität der Durchführung von 6 oder mehr Blutentnahmen in der klinischen Routine, findet häufig die Berechnung nach dem monoexponentiellen Ein-Kompartiment-Modell Anwendung, welches auch als Slope- oder Intercept-Methode bezeichnet wird. Dazu müssen wenige Blutentnahmen ab dem Zeitpunkt durchgeführt werden, an dem die Rückverteilung aus dem Extravasalvolumen in den Intravasalraum parallel zur Abnahme der Plasmakonzentration durch renale Elimination erfolgt. Dabei wird angenommen, dass sich die Clearancesubstanz nur in einem Kompartiment verteilt und aus diesem kontinuierlich und ausschließlich über die Nieren ausgeschieden wird. Damit ist die Kurve identisch mit der zweiten, langsamen Exponentialen aus dem Zwei-Kompartiment-Modell unter Vernachlässigung der schnellen Phase und ist demnach wie folgt zu beschreiben: (s.Abb. 6)

$$y = a \cdot e^{-b(t)}$$

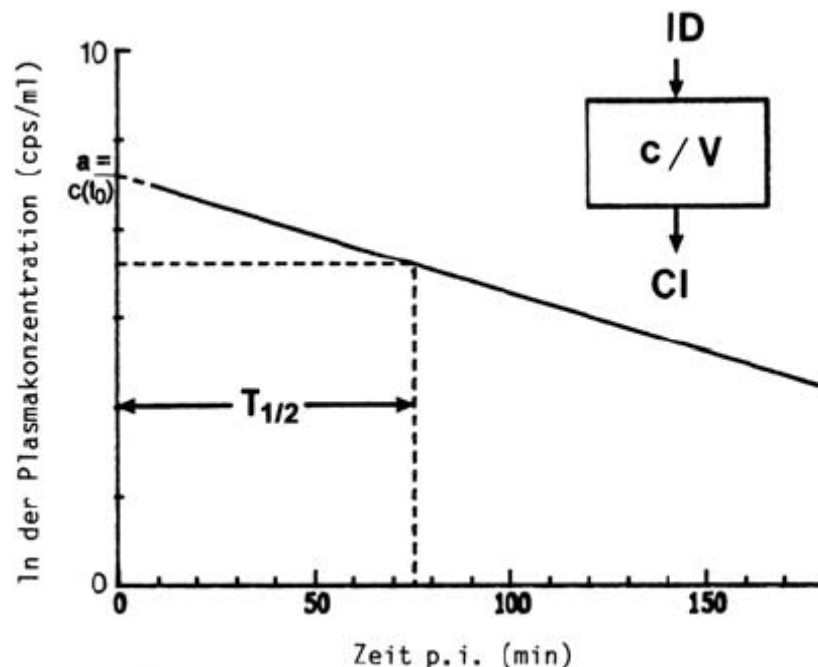


Abb.6. Clearance-Bestimmung nach dem Ein-Kompartiment-Modell (Slope/Intercept-Methode) (Bubeck 2003)

Die Clearance errechnet sich daraus mit:

$$Cl = ID \cdot b/a \quad [\text{ml/min}]$$

Auf Grundlage dieses Modells konnten Blaufox und Merill 1966 (Blaufox und Merill 1966) zeigen, dass die OIH-Clearancewerte mit nur zwei Blutentnahmen, die jenseits von 20 min p.i. erfolgten, eine gute Korrelation zur PAH-Clearance aufweisen ($r=0.90$), allerdings zeigte sich eine systematische Abweichung von 10-15% nach oben.

Ein ähnliches Vorgehen wurde auch für die Berechnung der GFR beschrieben, dabei sollten aber aufgrund der geringen Clearance die Blutentnahmen erst zwischen der 3. und 4.-5. Stunde erfolgen (Constable et al 1979; Fisher und Veall 1975).

Durch Anwendung von Faktoren, die durch Piepenburg et al (Piepenburg et al 1993) empirisch ermittelt wurden, lässt sich die Genauigkeit der Ergebnisse für die klinische Routine verbessern. Für differenzierte wissenschaftliche Untersuchungen ist es jedoch ungeeignet, da mit zunehmender Vereinfachung der Technik und des zugrunde liegenden Modells die Anzahl der Annahmen zunimmt und somit die Genauigkeit der Methode abnimmt.

1.2.2.2. Single-Sample-Methode

Zur weiteren Vereinfachung der Durchführung in der klinischen Routine wurden für zahlreiche Untersuchungen entsprechende empirisch ermittelte Algorithmen gefunden, die es erlauben, nach Einmalapplikation des Radiopharmakons mit einer einzigen Blutentnahme dessen Nierenclearance zu bestimmen. Sowohl für die Bestimmung der GFR mit markiertem EDTA oder DTPA und des ERPF mit radiojodierter Hippursäure, als auch zur Bestimmung der TER von MAG3 liegen solche Methoden vor.

Die beste graphische Anpassung an solche Messwerte erfolgt mittels nicht-linearem Fit, wie zahlreiche Untersuchungen unabhängig von der Clearancesubstanz zeigten (Bubeck 1993; Bubeck 1993; Groth 1977; Hagstam 1974).

Mit diesen ermittelten, für eine bestimmte Substanz und einen definierten Blutentnahmezeitpunkt spezifischen Koeffizienten des verwendeten Fitalgorithmus lassen sich dann Clearancewerte mit nur einer Plasmaprobe berechnen.

Die verwendeten Methoden basieren weitestgehend auf empirisch ermittelten Berechnungen, die aber aufgrund dessen nur für Erwachsene gelten. Die von Tauxe et al (Tauxe et al 1975) entwickelten Algorithmen für Kinder fanden hingegen nur für die GFR-Bestimmung Einzug in die klinische Routinediagnostik.

Bubeck zeigte, dass das Verteilungsvolumen nicht nur von der individuellen Nierenfunktion (theoretisches Verteilungsvolumen (Blafox et al 1963)), sondern auch vom tatsächlichen Verteilungs- und Plasmavolumen des untersuchten Individuums abhängt. Das tatsächliche Verteilungsvolumen verändert sich mit den Körpermaßen und stellt den kritischen Punkt der Single-Sample-Methode dar. (bubeck 2003)

Bubeck ermittelte, dass für $^{99m}\text{Tc-MAG3}$ ein Verteilungsvolumen von 7,05 l bei einer Durchschnittsoberfläche von 1,73 m² besteht (bubeck et al 1990).

Werden die gemessenen Verteilungsvolumina in Bezug zu den Clearancewerten einer gemischten Kinder-/Erwachsenenpopulation graphisch dargestellt (s. Abb. 7) und die Punktwolken statistisch ausgewertet, so ergibt sich, dass die Genauigkeit einer solchen Clearancebestimmung von den Körperdimensionen des untersuchten Patienten abhängig ist und mit zunehmendem Unterschied zur Körperoberfläche eines Standardmenschen mit 1,73 m² abnimmt, also insbesondere bei Kindern und Säuglingen nicht mehr hinreichend genau ist. (s. Abb. 7)

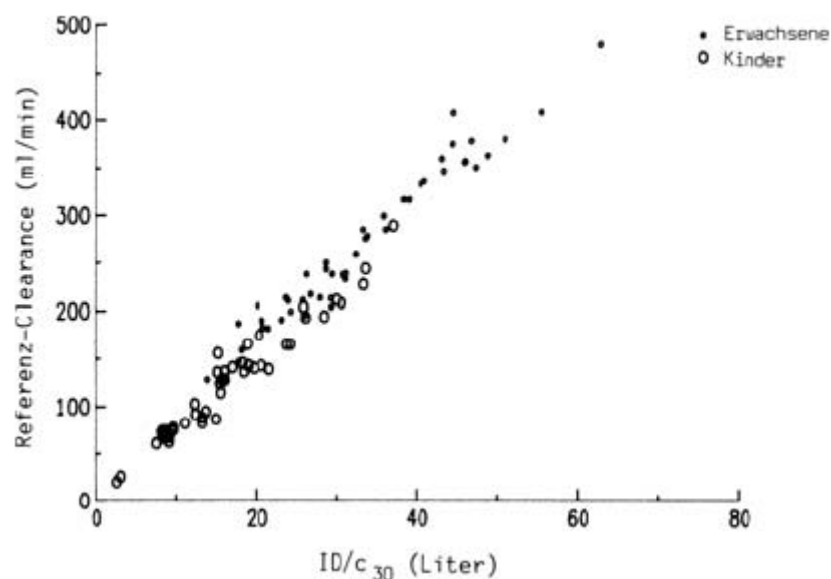


Abb. 7. Gemischtes Kinder-/Erwachsenenkollektiv mit Darstellung der Abhängigkeit von Verteilungsvolumen und Absolut-Clearance (Bubeck 2003)

Bubeck zeigte, dass man die beim jeweiligen Individuum gemessene Plasmakonzentration sofort auf 1,73 m² normieren muss und diesen Wert dann gegen den ebenfalls auf 1,73 m² normierten Clearancewert der Referenzmethode aufträgt. (s. Abb. 8) (Bubeck et al 1992).

Dadurch kann man die erhaltenen Wertepaare durch die von Erwachsenen bekannte Funktion (s.u.) beschreiben.

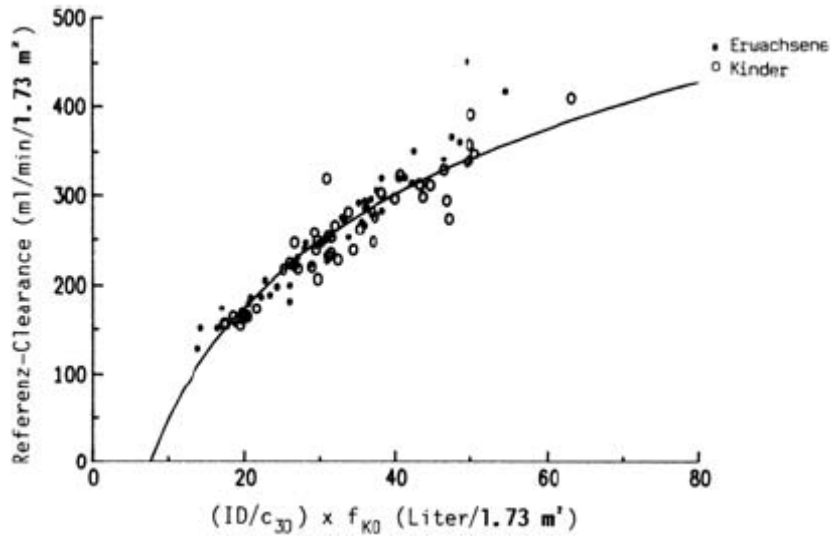


Abb. 8. Abbildung der Clearancewerte des gemischten Kinder-Erwachsenen-Kollektivs nach Normierung auf 1,73 m² Körperoberfläche

Bubeck konnte anhand der TER(MAG3) (tubuläre Extraktionsrate) zeigen, dass dieses Berechnungsprinzip sowohl bei Erwachsenen als auch bei Kindern und Kleinkindern im Alter zwischen 9 Tagen und 14 Jahren eine sehr hohe Korrelation zu einer unabhängigen Referenzmethode aufweist. (Bubeck 2003).

Die gemessenen Plasmakonzentrationen werden mit der individuellen Körperoberfläche (KOF) (Formel s.u.) (duBois und duBois 1916) multipliziert und durch 1,73 m² dividiert. Daraus resultiert dann die KOF-korrigierte Nierenclearance in ml/min/1,73m².

Die Berechnung der Körperoberfläche (KOF) erfolgt nach folgender Formel:

$$\text{KOF} = \text{Gewicht}^{0.425} [\text{kg}] \times \text{Größe}^{0.725} [\text{cm}] \times 0,007184 \quad (\text{duBois und duBois 1916})$$

Daraus ergeben sich nach Bubeck für die Berechnung der TER-MAG3 folgende Algorithmen:

$$\text{TER-MAG3} = \alpha + \beta \ln (\text{ID} / \text{cn}(t))$$

α	= - 517 x $e^{-0.011 \times t}$	[ml/min/1.73 m ²]
β	= 295 x $e^{-0.016 \times t}$	[ml/min/1.73 m ²]
ID / cn(t)	= theoretisches Verteilungsvolumen	[l]
cn(t)	= c_t / f_{KOF} = normierte Plasmakonzentration bei t	[kBq/ml/1.73 m ²]
ID	= 1.73 m ² /KOF	
KOF	= Gewicht ^{0.425} [kg] x Größe ^{0.725} [cm] x 0,007184	[m ²]

Als altersentsprechende Normwerte wurden empirisch bestimmt, wobei immer 70% als unteres Limit gelten:

- TER = 304 + 64.5 x ln (0.015 + Alter) für ein Alter < 4 Jahre
- TER = 405 + 0.36 x (10-Alter)² für ein Alter 4 – 18 Jahre
- TER = 435 – 3.03 x Alter für ein Alter > 18 Jahre

(Müller-Suur und Durand 2003)

Auch bei verschiedenen Algorithmen zur GFR-Bestimmung nach dem Single-Sample-Prinzip kann ein genaueres Ergebnis erzielt werden, wenn immer die Plasmakonzentration und nicht erst die Clearancewerte auf 1,73 m² normiert werden. (hamilton und Miola 1999). Durch Anwendung dieser Erkenntnis nimmt zusätzlich die Genauigkeit der Ergebnisse zu (bubeck et al 1992; Bubeck 1993; Bubeck 1993), was speziell für Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion von Bedeutung ist.

Eine Hypoproteinämie oder eine veränderte Zusammensetzung der Plasmaproteine (z.B. bei Proteinurie, Ödemen, Aszites) hat einerseits ein vergrößertes Extrazellulärvolumen zur Folge, andererseits eine Veränderung der intravaskulären Konzentration, vor allem bei Clearancesubstanzen mit hoher Plasmaproteinbindung. Dies führt insbesondere bei Bestimmung der tubulären Nierenfunktion, unabhängig von der eigentlichen Nierenfunktion, zu falsch hohen Ergebnissen. (White und Strydom 1991)

1.2.2.3. Externe Messmethoden

Oberhausen und Mitarbeiter entwickelten ein Verfahren, das die Bestimmung der Nierenclearance durch fortlaufende Messung der Abnahme der im Ganzkörper retinierten Radioaktivität unabhängig von deren Verteilung erlaubte. (Oberhausen und Romahn 1968 und Oberhausen et al 1972)

Es wird ein nierenpflichtiges, gut extern messbares Radiopharmakon verabreicht. In einem Ganzkörperzähler oder einem Clearancemessstand unter Abdeckung der Nieren-Blasen-Region mittels Bleiabschirmung wird die Abnahme der Aktivität (m) im nicht abgeschirmten Körper von ventral über einen Zeitraum von 30 min als Kurve registriert. Gleichzeitig wird 10(-20) min p.i. die Plasmaaktivität ($c(t)$) bestimmt. Aus der nun gemessenen Retentionskurve wird der Differentialquotient für den Zeitpunkt, an dem die Blutentnahme erfolgte, numerisch berechnet.

Daraus kann genau wie beim Steward-Hamilton-Prinzip (siehe Punkt 1.4.2.1.1) die Clearance folgendermaßen berechnet werden:

$$Cl = -(dm/dt) / c(t) \quad [ml/min]$$

Platziert man auch Nierensonden, so kann man auch die seitengetrennte Nierenclearance bestimmen.

Diese Messmethode wird in modifizierter Form in der klinischen Routine angewandt. Die Modifikationen bestehen in der Messung mittels Regions-of-interest (ROI) zwischen und oberhalb der Nieren, so dass kein Ganzkörperzähler mehr erforderlich ist. (Rohloff et al 1974)

1.2.3. Methode nach Schommartz

In bisher unveröffentlichtem Material beschrieb Schommartz 2005 eine weitere Vereinfachung der Clearance-Messung am Menschen. Dazu wird zusätzlich zu den ROI's über den Nieren eine ROI über dem Herzen eingezeichnet und für den Zeitraum 15-30 min p.i. durch eine Exponentialfunktion angenähert. Da am Anfang die Umverteilung des Radiopharmakons in die verschiedenen Räume stattfindet, werden die Messungen erst ab

der 15. Minute untersucht. Aus der Verschwinderate des Pharmakons wird dessen Halbwertszeit im Körper bestimmt.

Die Clearance ergibt sich aus:

$$\text{Clearance} = \frac{0.693 \times \text{Verteilungsvolumen}}{t_{1/2}} \quad (\text{Schommartz und Müller 2005})$$

Das Verteilungsvolumen wird nach Bubeck mit 7.05 l (Bubeck 1993) angegeben.

Seine Methode wurde bisher nur an einem relativ kleinen Patientenkollektiv (n=60) untersucht.

1.3. Ziele der Arbeit

In einer eigenen Untersuchung zeigte Schommartz eine neue Methode zur Bestimmung der seitengetrenten Nierenclearance ohne Blutentnahme. Diese Untersuchung wurde an einem kleinen Patientenkollektiv von 60 Patienten vorgenommen.

Ziel dieser Arbeit ist, diese Methode anhand einer größeren Stichprobe zu validieren.

Durch statistische Auswertungen sollen folgende Fragen geklärt werden:

- Hat das neue Auswerteverfahren nach Schommartz eine vergleichbare Qualität in der Aussagekraft gegenüber der Standardmethode nach Bubeck
- Kann die gute Aussagekraft der Methode, die Schommartz publiziert hat, auch in einem größeren Rahmen anhand eines unsortierten Krankengutes validiert werden.
- Ist die verwendete statistische Auswertungsmethodik von Schommartz ausreichend für die Aussage der Qualität der neuen Methode im Vergleich zur bisher angewandten nach Bubeck

2. Patienten und Methodik

2.1. Patientenauswahl

Für unsere Untersuchung wurden alle Patienten, die sich 2004 aus den verschiedensten Fragestellungen zur Nierenfunktionsdiagnostik in der Klinik für Nuklearmedizin der Friedrich-Schiller-Universität vorstellten, einbezogen, bei denen eine Nierenfunktionsszintigraphie mit ^{99m}Tc -MAG3 durchgeführt wurde. Die Hauptdiagnosen lagen bei Patienten zur Tumordiagnostik und -kontrolle und Kindern zur Entzündungsdiagnostik.

2.1.1. Patienten

- Anzahl: 222
- Männer: 88
- Frauen: 134
- Alter: 5 – 92 Jahre (MW: 54 Jahre)

2.2. Untersuchungstechnik der Nierenfunktionsszintigraphie

2.2.1. Ablauf und Durchführung

Die Nierenfunktionsszintigraphie erfolgt nach den Richtlinien der deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin.

Die Patienten sind über die Untersuchung aufgeklärt.

Eine ausreichende Hydrierung ist immer erforderlich. Diese sollte 10ml/kg KG oral oder i.v. 30 – 60 min vor Untersuchungsbeginn gegeben werden. Säuglinge müssen gestillt werden. Direkt vor der Untersuchung sollte der Patient die Blase entleeren. (Salaorno et al 2003)

Zur Vorbereitung auf die Untersuchung zählen eine körperliche Untersuchung, eine genaue Anamnese (inklusive Dauermedikation, speziell ACE-Hemmer), die Analyse der Laborparameter (spez. Harnstoff und Kreatinin) und der Vorbefunde (Sono, MRT, AUG).

Als absolute Kontraindikation gilt eine Schwangerschaft. Eine strenge Indikationsstellung gilt bei stillenden Müttern (mind. eintägige Stillpause), bei Wiederholungs-

untersuchungen innerhalb von drei Monaten und natürlich bei deutlich eingeschränkter Nierenfunktion (Krea > 3 mg/dl).

Sollte die Notwendigkeit einer Diuretikagabe bestehen, sollte im Vorfeld eine Nephrolithiasis ausgeschlossen werden. (Zajic und Moser 2004)

2.2.2. Vorbereitung der Materialien

- Material für 2 Blutentnahmen
- Stoppuhr zum Bestimmen der Zeitpunkte der Blutentnahmen und der Diuretikagabe
- Anlegen der Patientenprotokolls:
 - Größe und Gewicht des Patienten
 - Messzeitpunkt und Aktivität der vollen Spritze
 - Messzeitpunkt und Aktivität der leeren Spritze
 - Zeitpunkt und Menge der Diuretikagabe
 - Zeitpunkt der Blutentnahmen
 - Messzeitpunkt und Zählrate der Blutproben

2.2.3. Radionuklid und Aktivitätsmenge

Als Referenzwert des Bundesamtes für Strahlenschutz werden maximal 200 MBq ^{99m}Tc -MAG3 für kombinierte Funktions-/Perfusionstudien verwendet. Als Referenzaktivität für Funktionsstudien gelten 100 MBq, wobei meist zwischen 70-80 MBq beim Erwachsenen injiziert werden. In unserer Untersuchung lagen die Dosen zwischen 33,70 MBq und 78,90 MBq bei einem Mittelwert von 58,74 MBq. Dazu ist zu sagen, dass man bei Kindern gewichtsadaptiert 15-70 MBq appliziert, entsprechend den Richtlinien des Paediatric Committee der EANM. Bei eingeschränkter Organfunktion und adipösen Patienten erfolgt eine Anpassung der Aktivitätsmenge. (Zajic und Moser 2004)

2.3. Bildverarbeitung

Die Darstellung der räumlichen Verteilung inkorporierter Radionuklide erfolgt in kurzen zeitlichen Abständen mit Hilfe von Gammakameras. Sie können die von Tc-99m ausgehende Gamma-Strahlung räumlich und zeitlich registrieren.

Unsere Aufnahmen wurden mit der Gammakamera Diacom der Firma Siemens erstellt.

2.3.1 Kollimator

Für eine szintigraphische Abbildung sind Kollimatoren unbedingt notwendig. Sie dienen der Richtungsanalyse der emittierten Gammaquanten. Dabei werden nur Quanten zur Registrierung zugelassen, die aus einer bestimmten Richtung auf den Szintillationskristall treffen. (Hermann 2004)

Durch dieses Verfahren wird der Anteil der durch das Gewebe gestreuten Gamma-Quanten und die Hintergrundstrahlung minimiert. Die Septen des Kollimators bestehen aus Blei. Die Aufnahmen werden üblicherweise an einer Gammakamera mit LEAP-Kollimator (low-energy all purpose) bzw. LEGP (low-energy generell purpose) (Tausig 2001) durchgeführt. Diese sind für den Energiebereich bis 200 keV optimiert. Für unsere Untersuchungen wurde ein LEAP-Kollimator verwendet.

2.3.2. Szintillationsdetektor

Der Szintillationskristall besteht im Wesentlichen aus zwei Bereichen, dem energetisch niedrigen Valenzband, in welchem die Elektronen im Gitter gebunden sind und dem energetisch höheren Leitungsband, in welchem sich die Teilchen praktisch frei bewegen können.

Bei der Absorption von Energie, beispielsweise in Form eines Gamma-Quants werden die Elektronen aus dem Valenzband in das Leitungsband gehoben und hinterlassen am Valenzband eine Lücke. Bei ihrer Rückkehr in den Grundzustand emittieren die Elektronen Licht. (Sutter 2001)

2.3.3. Photomultiplier und Elektronik

In einer Gamma-Kamera befinden sich ein Szintillationskristall und viele Photomultiplier (Elektronenvervielfacher), die entweder analog oder digital miteinander verschaltet sind. Die aus dem Kristall austretenden Lichtquanten erzeugen an der Photokathode des Multipliers Sekundärelektronen, deren Anzahl über so genannte Dynoden vervielfacht wird. (s. Abb. 9) (Sutter 2001)

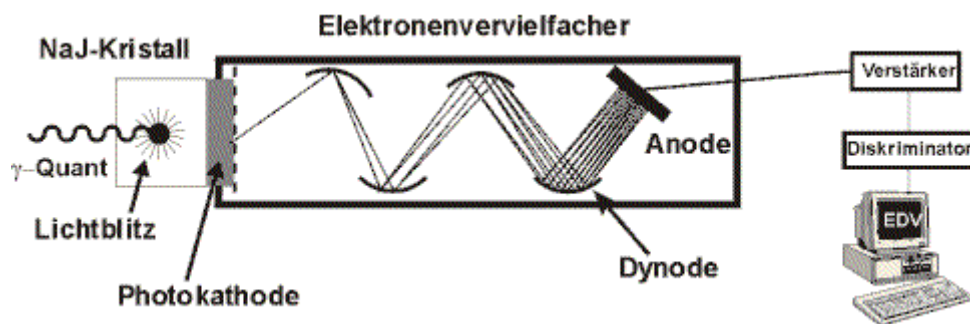


Abb. 9. Einzel-Photomultiplier

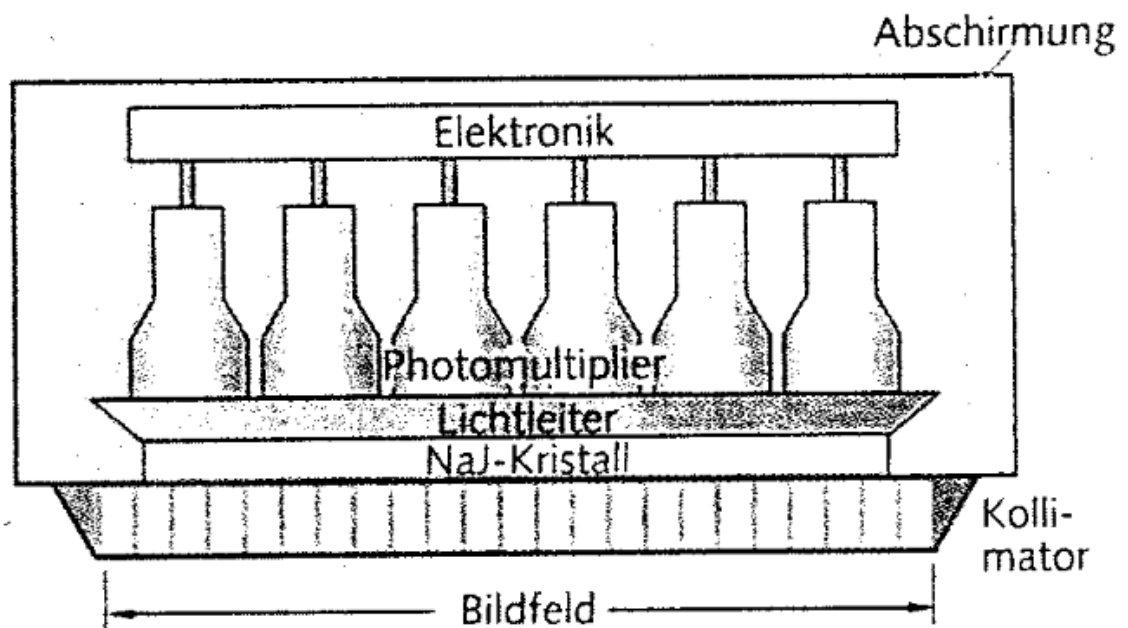


Abb. 10. Gammakamera

Die gemessene Impulshöhe ist proportional der Zahl Lichtquanten, die die Kathode erreichen.

Nach Passage einer Ortungselektronik werden die Quanten computergestützt als Radionuklidverteilungsbilder dargestellt.

2.3.4. Aufnahmen

Zeitgleich zur Injektion startet das dynamische Aufnahmeprotokoll in 128er-Matrix und dieses gliedert sich in 3 Sequenzen (60 Bilder á 1 s; 12 Bilder á 5 s und 54 Bilder á 20 s). Die ganze Messung dauert 20 min. Die verbleibende Restaktivität der verwendeten Spritze wird im Aktimeter unmittelbar nach Applikation oder zum Zeitpunkt der Plasmaprobenmessung bestimmt.

Eine paravasale Injektion des Radiopharmakons muss durch eine Inspektion der Applikationsstelle im Szintigramm ausgeschlossen werden.

2.3.5. Auswertung der Daten

Die Auswertung erfolgt in 4 Schritten. Als erstes werden manuell Regions of interests (ROI) über beiden Nieren gezeichnet. Danach wird eine ROI zur Untergrundmessung außerhalb der Nieren und anderer Blutpools (Leber, Herz, Aorta) gezeichnet. Die Zeit-Aktivitäts-Kurven der ROI's werden abschnittsweise linear interpoliert.

Die Seitenanteile beider Nieren werden aus der Rate der zwischen der 60. und 100. Sekunde p.i. (Parenchymphase) über beiden Nieren gemessenen Impulse durch Integration bestimmt.

Für diese Berechnung wird jede Kurve getrennt Untergrund-korrigiert (Teilintegral). Die Summe beider Teilintegrale entspricht dann 100%, der jeweilige Anteil der seitengetrennten Nierenfunktion.

2.3.6. Clearance-Bestimmung

Die Bestimmung erfolgt nach der oben beschriebenen „single-sample-Methode“ nach Bubeck und den entsprechenden Algorithmen. Bei Erwachsenen werden ab der 20. min. p.i. am kontralateralen Arm zwei heparinisierte Blutproben entnommen, wobei die zweite Entnahme nicht früher als 5 min nach der ersten und nicht später als 50 min p.i. erfolgen sollte. Bei Kindern beträgt die Zeitspanne 25 – 40 min. p.i..

Nach der Bubeck'schen Methode ist nur eine Blutentnahme nötig, jedoch wird eine zweite zur Plausibilitäts- und Qualitätskontrolle durchgeführt.

Eine Einschränkung besteht bei Patienten mit bekannt herabgesetzter Nierenfunktion. Hier sollten die Entnahmen erst 40 – 50 min p.i. beim Erwachsenen und 35 – 40 min p.i. beim Kleinkind erfolgen.

Nach Abkühlen, Zentrifugieren und Entnahme von 1 ml Plasma wird dessen Aktivität im Bohrloch gemessen (Messzeit 60s).

Anschließend wird die computergestützte Clearance-Berechnung durchgeführt und aus dem arithmetischen Mittelwert, der anhand der beiden Blutproben gewonnenen Ergebnisse, wird das Endresultat gebildet.

Bei der Auswertung der Kurven sind folgende Verläufe anzusehen:

Der normale Kurvenverlauf lässt sich in 3 Abschnitte einteilen:

- Phase I: - Anflutungsphase, 30 s, steiler Anstieg entsprechend der Perfusion
- Phase II: - Sekretionsphase, ab 45. (60.) Sekunde, weniger steiler Anstieg entsprechend der Partialfunktion
- Phase III: - Exkretionsphase, kontinuierlich (konkavförmig) abfallend, Ausscheidung > Anreicherung

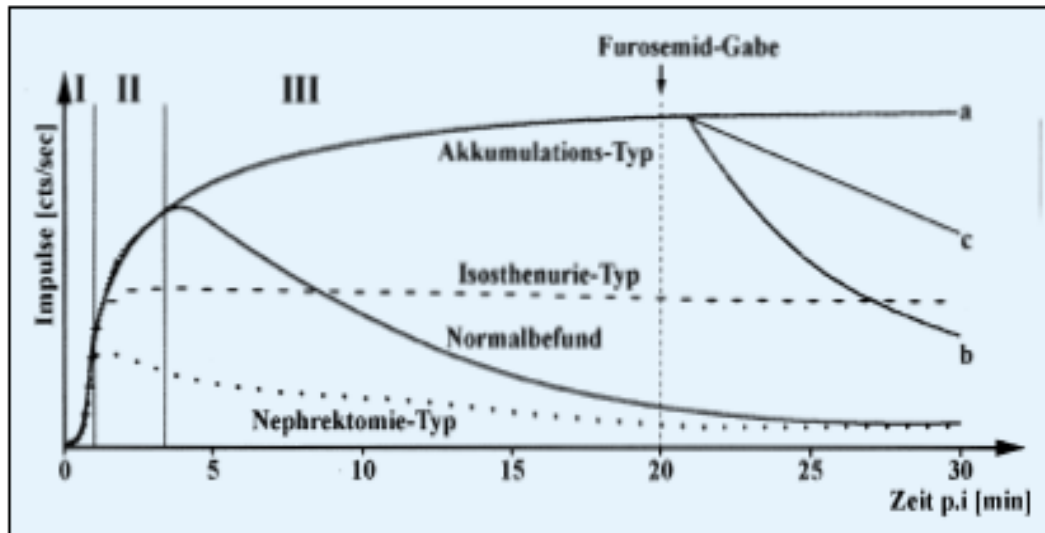


Abb.11. Nierenfunktionskurven (Zajic und Moser 2004)

Anhand des Kurvenverlaufs sind folgende Aussagen möglich:

- normal:
 - konkaver Verlauf in III, > 50% Abfall 30 min p.i.
- funktionell nicht relevante Abflussverzögerung:
 - konkaver Verlauf erst nach Furosemid-Gabe (Akkumulationstyp, Verlauf b) bzw. < 50% Abfall 30 min p.i. + Entleerungs-HWZ nach Furosemid-Gabe < 10 min (Grenzbefund: linearer Kurvenverlauf nach Furosemid-Gabe bzw. 10 – 20 min HWZ, Verlauf c)
- funktionell relevante Abflussverzögerung:
 - konvexer Verlauf nach Furosemid-Gabe (Akkumul.typ, Verlauf a) bzw. < 50% Abfall 30 min p.i. + Entleerungs-HWZ nach Furosemid-Gabe > 20 min
- hochgradige Funktionseinschränkung:
 - Anstieg in Phase I entsprechend der Perfusion, danach horizontaler Kurvenverlauf (Isosthenurie-Typ bei fehlender Konzentrationsfähigkeit beider Nieren)
- Funktionslose Niere:
 - Kurvenverlauf entspricht dem der Untergrundkurve (Nephrektomie-Typ)

2.4. Methode nach Schommartz

In bisher unveröffentlichtem Material beschrieb Schommartz 2005 eine weitere Vereinfachung der Clearance-Messung am Menschen. Dazu wird zusätzlich zu den ROI's über den Nieren eine ROI über dem Herzen eingezeichnet und für den Zeitraum 15-30 min p.i. durch eine Exponentialfunktion angenähert. Da am Anfang die Umverteilung des Radiopharmakons in die verschiedenen Räume stattfindet, werden die Messungen erst ab der 15. Minute untersucht. Aus der Verschwinderate des Pharmakons wird dessen Halbwertszeit im Körper bestimmt.

Die Clearance ergibt sich aus:

$$\text{Clearance} = \frac{0.693 \times \text{Verteilungsvolumen}}{t_{1/2}} \quad (\text{Schommartz und Müller 2005})$$

Das Verteilungsvolumen wird nach Bubeck mit 7.05 l (Bubeck 1993) angegeben.

Unsere Untersuchung dient der Validierung der Daten, die Schommartz an einem kleinen Patientenkollektiv (n = 60) durchgeführt hat.

2.5. Datenakquisition

Zur Bearbeitung standen die Daten von 222 Patienten der Klinik für Nuklearmedizin der Friedrich-Schiller-Universität-Jena zur Verfügung. Folgende Daten wurden retrospektiv aus den Akten und Aufzeichnungen erhoben:

- Alter
- Geschlecht
- Größe / Gewicht
- Zeitpunkte der Messung der vollen Spritze, der Injektion, der Messung der leeren Spritze und der Messung der Blutproben
- Injizierte Dosis
- Rückgemessene Spritzenaktivität
- TER-MAG3 (nach Bubeck)
- Seitengetrennte Nierenfunktion

Die digital-archivierten Szintigramme wurden rearchiviert und zur weiteren Untersuchung und Auswertung in das DICOM-Format umgewandelt. Mit Hilfe des Computerprogramms PMOD werden an die Summenbilder (s. Abb 12) manuelle ROI's um die Nieren und um das Herz eingezeichnet (s. Abb 13). Das Programm dient der Bestimmung von Fitparametern der so bestimmten Funktionsverläufe.

Die ROI über dem Herzen wurde von Schommartz vorgeschlagen, da dieses den am besten zu markierenden Blutpool des Körpers darstellt. Die Zeit-Aktivitäts-Kurve wurde mittels der Software exponentiell angefitet (s. Abb. 14) und zwar einmal ab dem Zeitpunkt 15 min. p.i. (später als 900 sec bezeichnet) und zum zweiten ab dem Zeitpunkt 10 min p.i. (später als 600 sec bezeichnet). Die Wahl der 15 Minuten-Einstellung stammt aus den Daten von Schommartz (siehe Punkt 2.4.) Es sollte nicht die gesamte Kurve angefitet werden, da zu Beginn Umverteilungsprozesse im Körper stattfinden, die das Ergebnis verfälschen würden (s. Abb. 15).

Bei unserer Untersuchung sollte es auch darum gehen, ob nicht ein früherer Zeitpunkt des Starts bessere Ergebnisse bringt, daher der 2. Startpunkt bei 10 Minuten.

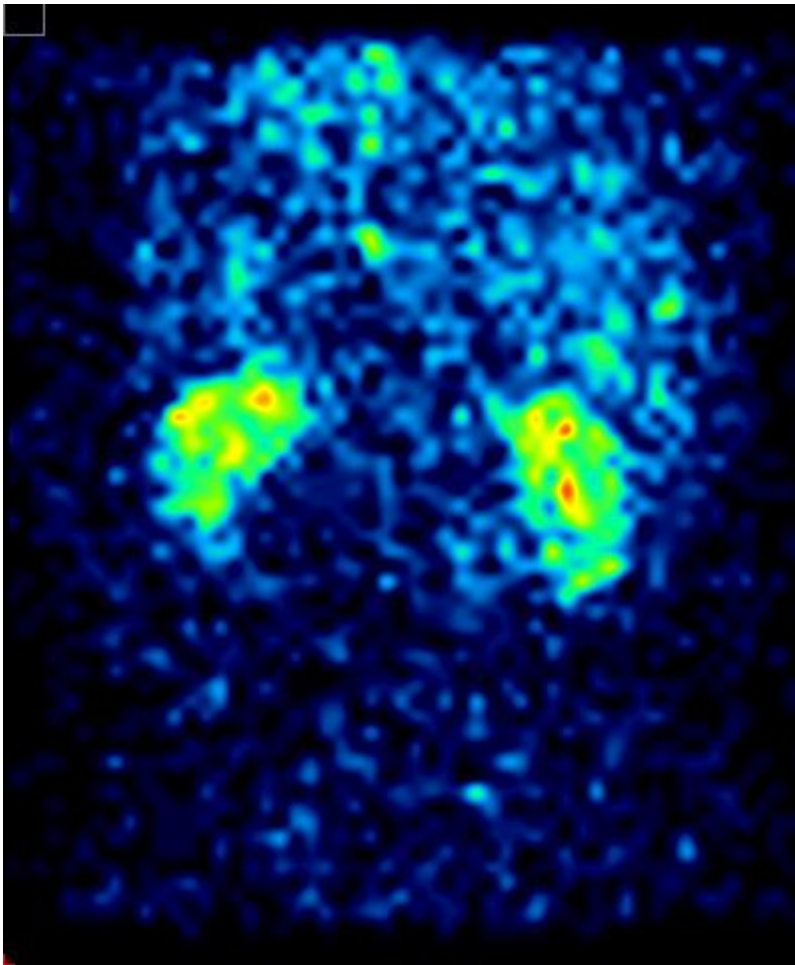


Abb. 12. PMOD - Summenbild

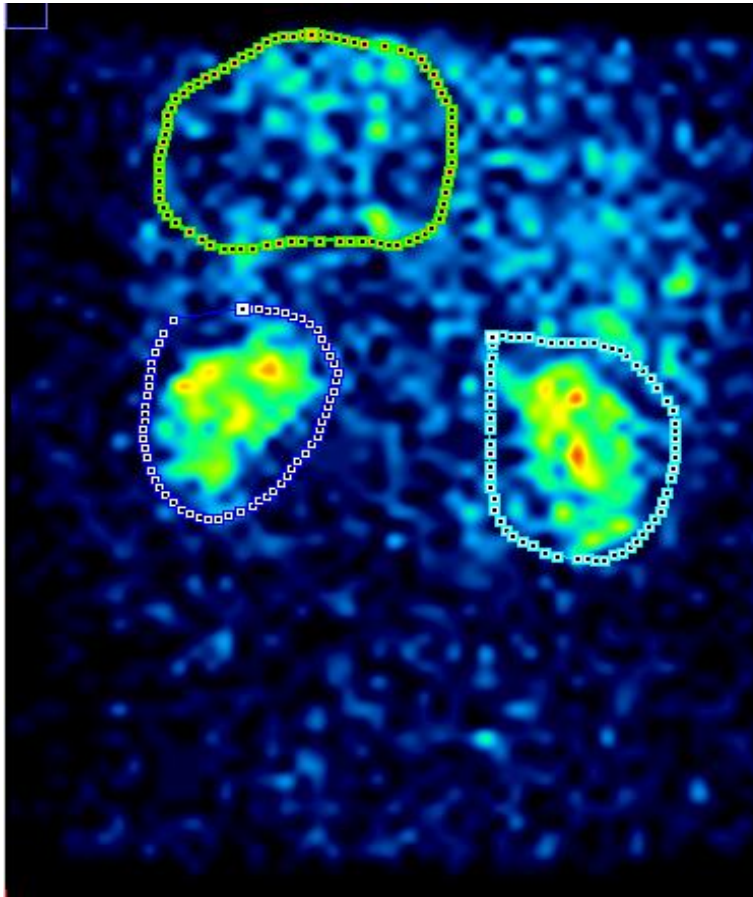


Abb. 13. ROI's um Nieren und Herz

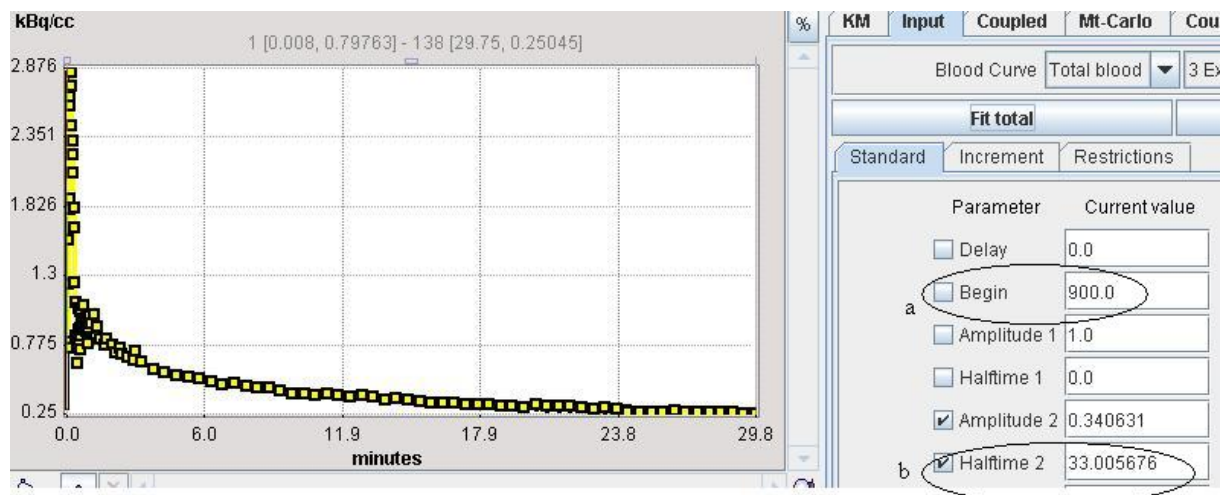


Abb. 14. Berechnungsfenster im PMOD-Programm

a = Zeitpunkt des Starts des Fits

b = errechnete Halbwertszeit

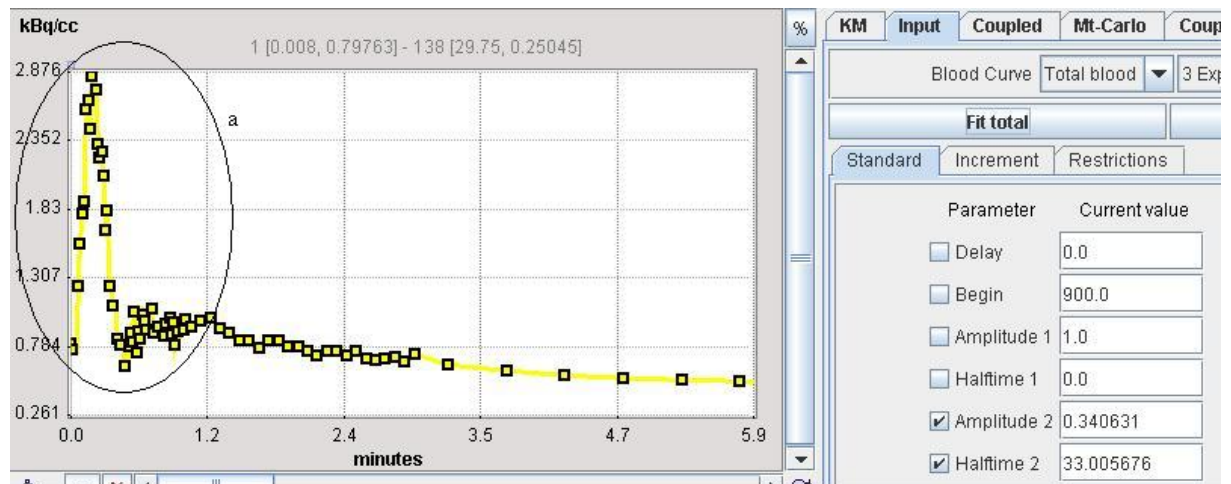


Abb. 15. PMOD-Programmausdruck

a = Umverteilungsprozesse

Aus der Verschwinderate der angefitzten Funktion und der daraus gewonnenen Halbwertszeit (s. Abb. 15) wurde über das Verteilungsvolumen die Clearance (s. unten) berechnet und mit der nach Bubeck verglichen.

$$Cl = \frac{0,693 \cdot \text{Verteilungsvolumen (7,05 l)}}{\text{Halbwertszeit}} \cdot 1000 \quad [\text{ml/min}]$$

2.6. Gruppenbildung

Zur Untersuchung wurde die gesamte Stichprobe in Gruppen eingeteilt und einzeln untersucht. Des Weiteren wurde durch Schommartz vorgegeben, dass der Beginn der Auswertung bei einer Zeit von 900 sec liegen soll (siehe Punkt 2.4.). Wir haben jede Gruppe jeweils wie vorgesehen bei 900 sec, als auch bei 600 sec untersucht, um zu prüfen, ob dadurch die Messmethode verbessert wird. Folgende Gruppen wurden gebildet:

- Messung der gesamten Stichprobe
- Aufteilung der Gesamtstichprobe in Untergruppen hinsichtlich ihrer TER-MAG3-Werte in Bezug zum altersentsprechenden Normalwert des Probanden

- Bestimmung von Einflussgrößen auf die Messwerte und die Aussagekraft des neuen Parameters. Dazu wurden neue Gruppen ermittelt, die sich unterschieden hinsichtlich:
 - Geschlecht
 - Alter
 - Gewicht / BMI
 - Verschiedene Kombinationen der Einflussgrößen

2.7. statistische Berechnungen

2.7.1. Korrelationskoeffizient nach Pearson

Der Korrelationskoeffizient nach Pearson ist ein quantitatives Maß für die Beziehung zwischen zwei stetigen Merkmalen und beschreibt den linearen Zusammenhang. Er kann Werte zwischen -1 und 1 annehmen, wobei die in folgender Tabelle aufgeführten Grenzwerte der Interpretation gelten:

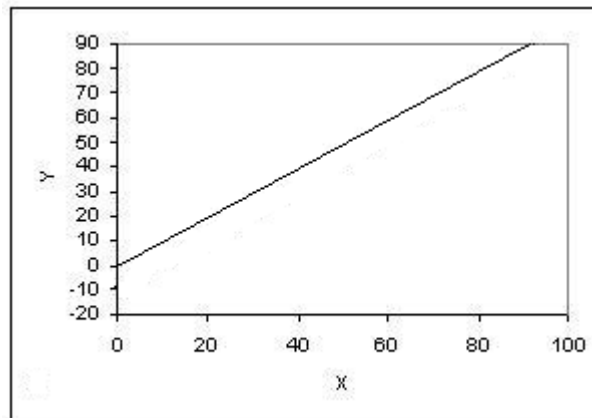
Betrag des Korrelationskoeffizienten	Interpretation
0	Keine Korrelation
$\pm 0 - 0,2$	Sehr schwache Korrelation
$\pm 0,2 - 0,4$	Schwache Korrelation
$\pm 0,4 - 0,6$	Mittlere Korrelation
$\pm 0,6 - 0,8$	Starke Korrelation
$\pm 0,8 - < 1$	Sehr starke Korrelation
1	Perfekte Korrelation

2.7.2. Intraklassenkorrelationskoeffizient nach Lin

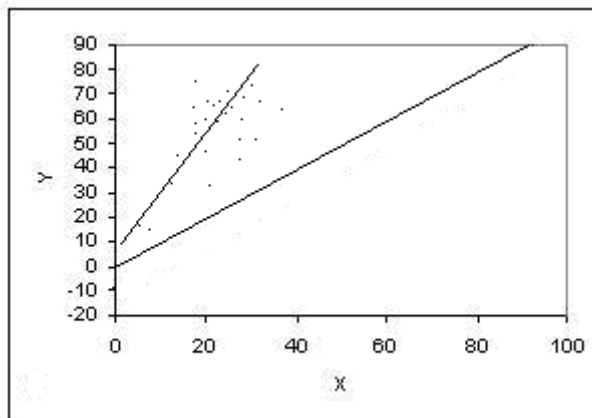
Für den von uns durchgeführten Methodenvergleich reicht die Beschreibung des Zusammenhangs durch den Stichproben-Maßkorrelationskoeffizienten r nicht aus.

Die Beobachtungen X und Y (in der gleichen physikalischen Einheit) von zwei Methoden bzw. von zwei Untersuchern an denselben Probanden (Patienten, Röntgenbildern) gelten als gleichwertig (reproduzierbar, austauschbar), wenn die Punktwolke aller Realisierungen

die Winkelhalbierende, d.h. die Gerade durch den Koordinatenursprung mit dem Anstieg 1, möglichst eng umgibt. (Vollandt 2003)



Von einer Maßzahl für die Konsistenz ist also zu verlangen, dass sie gegenüber Abweichungen der Punkte von der Winkelhalbierenden empfindlich ist. Derartige Abweichungen können statistischem oder systematischem Ursprungs sein. Legt man eine Gerade in die beobachtete Punktwolke, dann erkennt man die systematische Abweichung anhand des Vergleichs mit der Winkelhalbierenden; im einfachsten Fall ist die Gerade parallel zur Winkelhalbierenden verschoben, oder gegenüber dieser gedreht.



Der Pearsonsche Korrelationskoeffizient ist vollkommen unempfindlich gegenüber diesen Abweichungen und daher als Konsistenzmaß ungeeignet, weil er lediglich die Straffheit der Punktwolke in Bezug auf die Gerade misst.

Wenn man statt der graphischen Darstellung ein summarisches Konsistenzmaß verwenden will, muss man den Intraklassenkorrelationskoeffizienten nach Lin berechnen.

Die Formel lautet:

$$IKK(Lin) = r(\text{Pearson}) \times \frac{2}{\frac{S_x}{S_y} + \frac{S_y}{S_x} + \frac{(\bar{X} - \bar{Y})^2}{S_x \times S_y}}$$

Bei der Berechnung dieses Koeffizienten verwendet man also den Pearsonschen Korrelationskoeffizienten r und multipliziert diesen mit einem Korrekturterm, in den die Mittelwerte von X und Y der Messungen, sowie deren Standardabweichungen S_x und S_y eingehen.

Als Ergänzung zur Darstellung der Abweichung von der Winkelhalbierenden dient das von Bland und Altman vorgeschlagene Diagramm, in welchem man die einzelnen Messwertdifferenzen der beiden Verfahren oder Untersucher gegen die über beide Verfahren/Untersucher gemittelten Messwerte als Punktwolke darstellt. Als Grenzen werden die mittlere Differenz und das 95%-Intervall dieser Differenz mit Hilfe der Standardabweichung dargestellt.

Der Bereich innerhalb der 95%-Grenzen stellt den Bereich der zu erwartenden Inkonsistenz dar. In diesem werden mit einer Wahrscheinlichkeit von 95% die Abweichungen individueller Messwerte liegen. (Bland und Altman 1986)

Eine Gleichwertigkeit der Methoden ist dann gegeben, wenn äquivalent zum Vergleich mit der Winkelhalbierenden hier sich die Punktwolke nahe dem Mittelwert der Differenz annähern würde und wenn dieser natürlich nahe Null liegt.

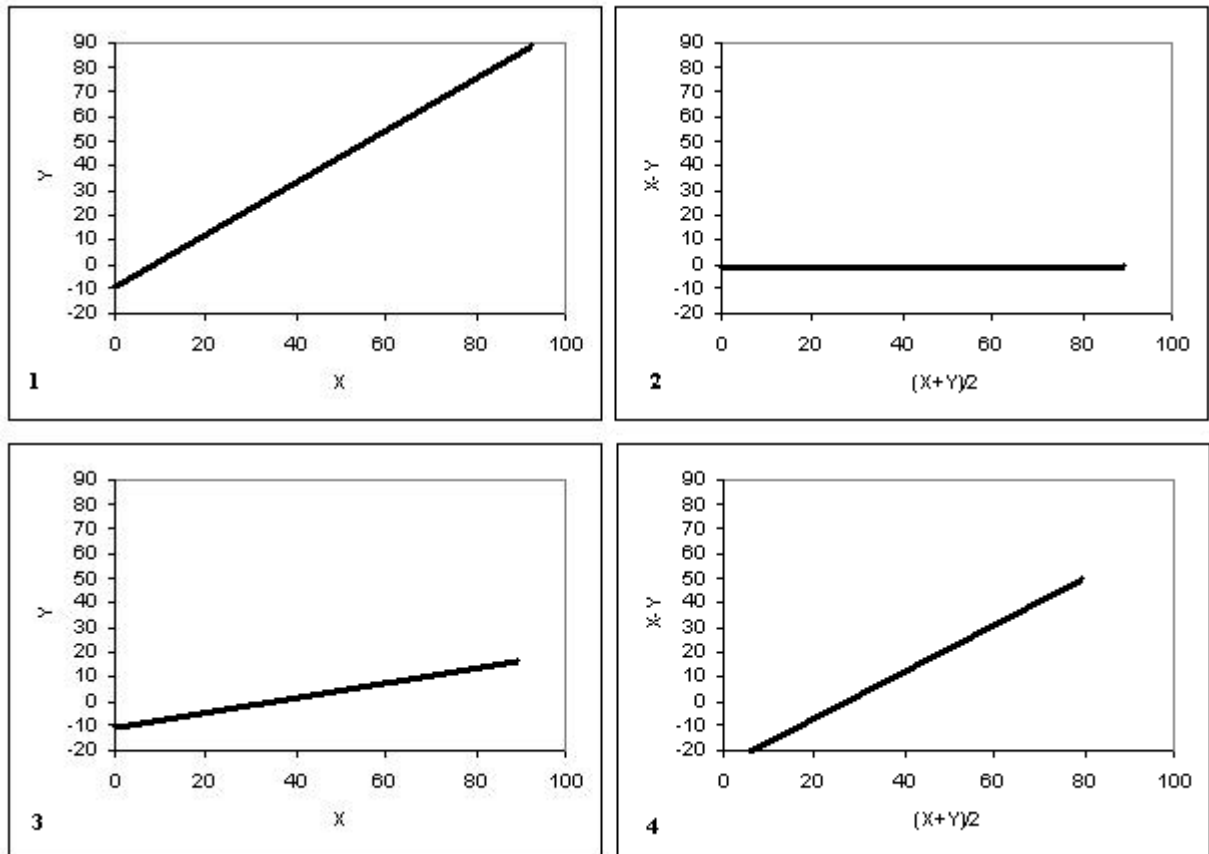


Diagramm 1 und 2 zeigen einen Vergleich gleichwertiger Methoden.

Diagramm 3 und 4 zeigen einen Vergleich nichtgleichwertiger Methoden.

2.7.3. Sensitivität und Spezifität

Sensitivität eines Testes heißt die Wahrscheinlichkeit unter den Testpositiven einen tatsächlich Kranken zu finden. Sie ist als *Empfindlichkeit* des Testes zu verstehen. Ist sie hoch, so wird der Test kaum Kranke übersehen. Sie wird folgendermaßen berechnet:

$$P(T+/K+) = \frac{\text{Zahl der Erkrankten mit positivem Test}}{\text{Gesamtzahl der Erkrankten}}$$

Die Spezifität eines Tests entspricht der Wahrscheinlichkeit, mit der ein Gesunder testnegativ ist. Sie entspricht der *Treffsicherheit* des Verfahrens. Ein spezifischer Test wird Gesunde kaum als krank fehlassifizieren.

$$P(T-/K-) = \frac{\text{Zahl der gesunden mit negativem Test}}{\text{Gesamtzahl der Gesunden}}$$

Ein Test ist dann gut, wenn sowohl die Sensitivität als auch die Spezifität möglichst hoch sind. (Hilgers et al 2003; Bortz und Lienert 2003)

2.8. Darstellung der Ergebnisse

Es wurden von jeder Gruppe folgende Diagramme und Werte ermittelt:

- Punktwolke mit Anstieg (nur bei der Gesamtstichprobe)
- Bland-Altman-Diagramm
- Intraklassenkorrelationskoeffizient
- Sensitivität
- Spezifität

Im Punkt 2.4. dieser Arbeit wurde bereits beschrieben, dass durch die Untersuchung von Schommartz festgelegt wurde, dass die Messung erst nach 15 min zur Auswertung genutzt werden soll. Nun soll, wie im Kapitel „Gruppenbildung“ bereits erläutert, sowohl der vorgegebene Startpunkt 15min = 900 sec berücksichtigt werden als auch ein selbst gewählter Startpunkt bei 10min = 600 sec.

Alle Ergebnisse sind sowohl für den 900sec-Startpunkt, als auch für den 600sec-Startpunkt berechnet worden.

Bland-Altman-Diagramme stellen eine residuenabhängige Darstellungsform des Intraklassenkorrelationskoeffizienten dar. Dabei stellt man die einzelnen Messwertdifferenzen der beiden Methoden in Abhängigkeit von den jeweils über beide Methoden gemittelten Messwerten als Punktwolke dar.

Zur besseren Übersicht werden allerdings nur aussagekräftige Bland-Altman-Diagramme ab einem Stichprobenumfang von 20 Patienten abgebildet.

3. Ergebnisse

Zur Auswertung standen 222 Patientendaten der Klinik für Nuklearmedizin der Friedrich-Schiller-Universität Jena zur Verfügung.

Alle Untersuchungen wurden immer mit einer Messung nach 15 Minuten (900 Sekunden) und mit einer Messung nach 10 Minuten (600 Sekunden) gemacht.

3.1. Vergleich der gesamten Stichprobe

Beim Vergleich der gesamten Stichprobe ergeben sich folgende Darstellungen:

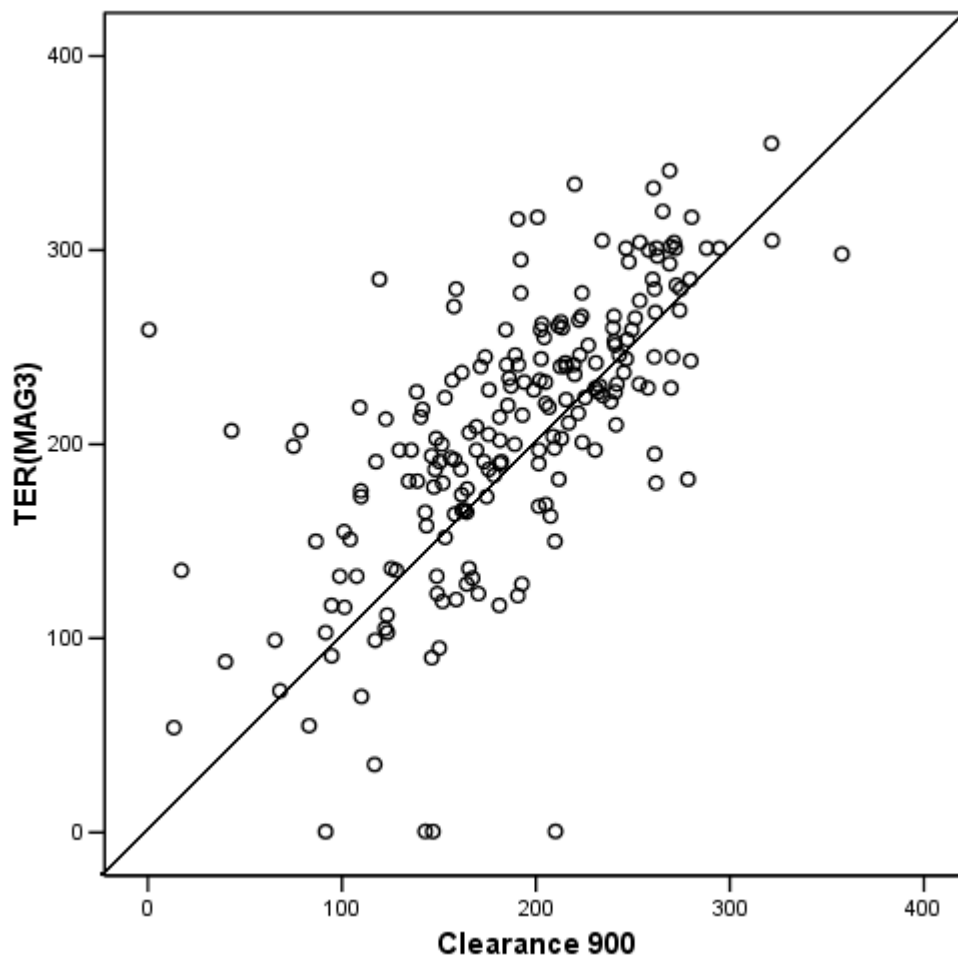


Abb. 16. Gesamte Stichprobe bei 900 sec.

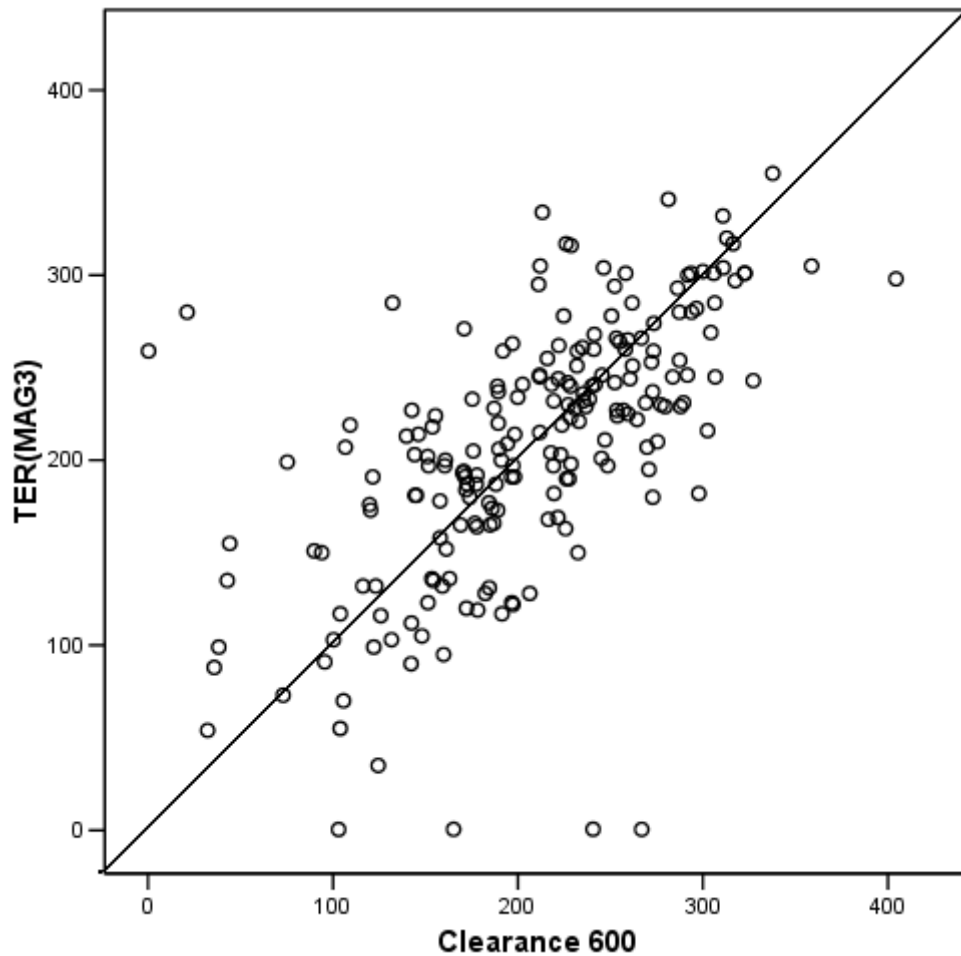


Abb. 17. Gesamte Stichprobe bei 600 sec.

900 Sekunden-Startpunkt:

- Bei einem Pearsonschen Korrelationskoeffizienten von $r = 0,709$ (auf dem Niveau von 0,01 ist dies signifikant), beträgt der Intraklassenkorrelationskoeffizient $IKK_{Lin} = 0,654$.

600 Sekunden-Startpunkt:

- $r = 0,683$ und $IKK_{Lin} = 0,680$

Zur anschaulicheren Darstellung zeigt das Folgende Diagramm die Abbildung nach Bland und Altman jeweils für die beiden Gruppen (Abb.18 = 900 Sekunden und Abb. 19 = 600 Sekunden)

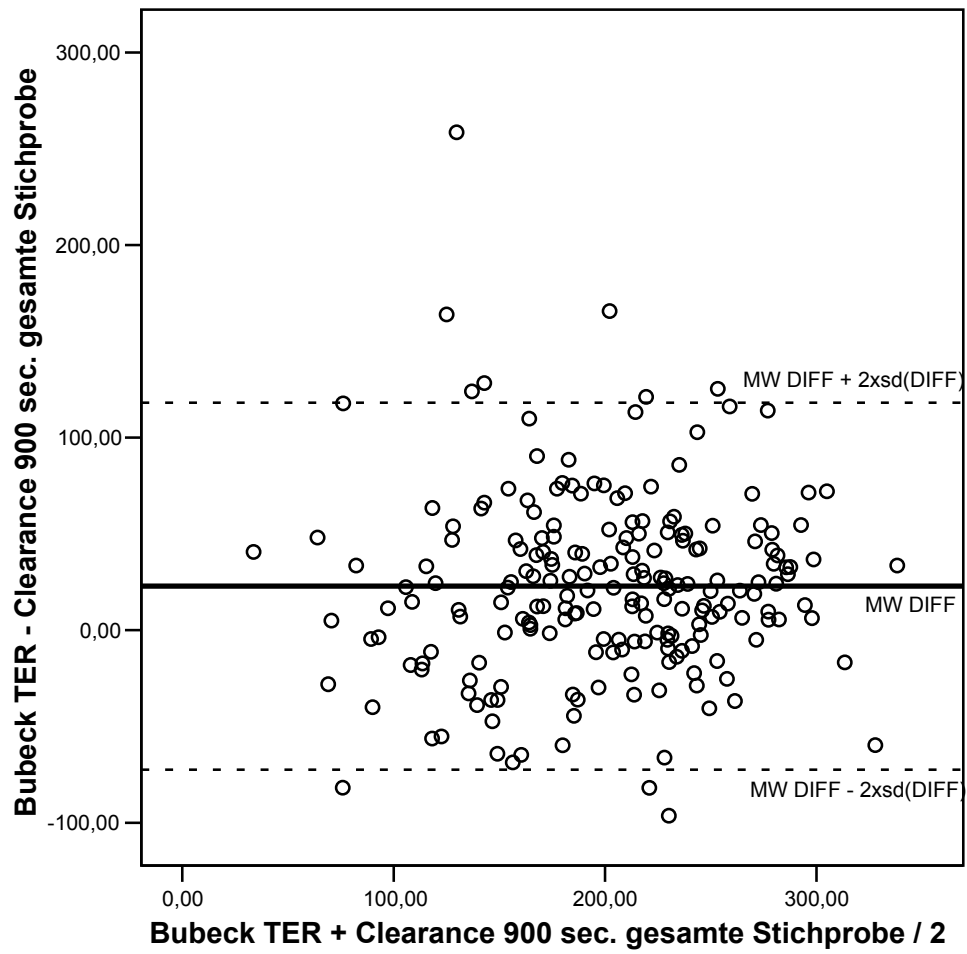


Abb. 18. Bland-Altman-Darstellung der gesamten Stichprobe bei 900 sec.

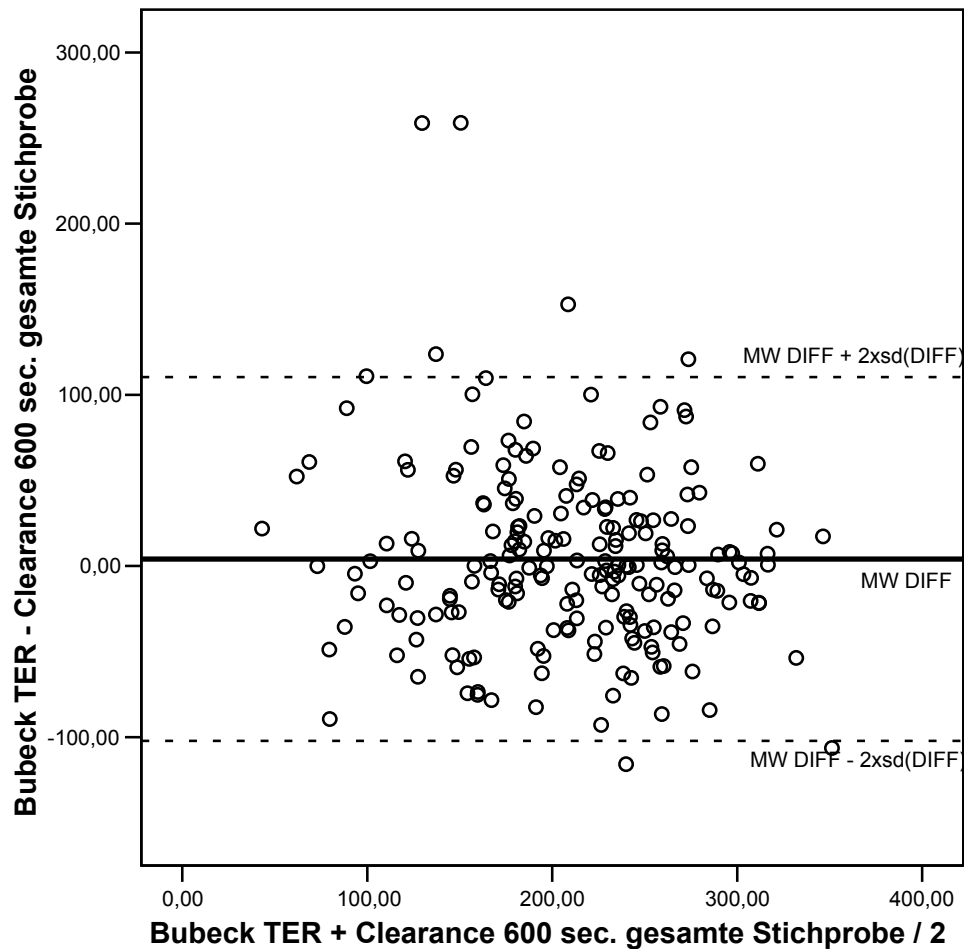


Abb. 19. Bland-Altman-Darstellung der gesamten Stichprobe bei 600 sec.

3.2. Aufteilung in die Einzelgruppen

Anhand des nach folgender Formel berechneten Normalwertes für die TER-MAG3:

$$\text{TER-MAG3} = 435 - 3,03 \times \text{Alter} \quad \text{für ein Alter} > 18 \text{ Jahre}$$

$$\text{TER-MAG3} = 405 + 0,36 \times (10 - \text{Alter})^2 \quad \text{für ein Alter } 4 - 18 \text{ Jahre}$$

wurden folgende Gruppen gebildet.

Es soll untersucht werden, ob nach der neuen Methode auch die 70% des altersentsprechenden Normalwertes als Grenze gelten, wie es die Bubeck'sche Methode vorschreibt oder ob es einen Cutoff gibt, der statistisch besser mit der Referenzmethode korreliert.

- Gruppe I Patienten mit einer TER-MAG3-Bubeck-Methode größer als 70 Prozent des TER-MAG3-Normalwertes und in der Stichprobe einen Wert größer 70 Prozent des TER-MAG3-Normalwertes
- Gruppe II Patienten mit einer TER-MAG3-Bubeck-Methode größer als 70 Prozent des TER-MAG3-Normalwertes und in der Stichprobe einen Wert größer 65 Prozent des TER-MAG3-Normalwertes
- Gruppe III Patienten mit einer TER-MAG3-Bubeck-Methode größer als 70 Prozent des TER-MAG3-Normalwertes und in der Stichprobe einen Wert größer 60 Prozent des TER-MAG3-Normalwertes.

Im Folgenden werden jeweils die Bland-Altman-Diagramme für die Gruppen bei 900sec-Startpunkt abgebildet. Neben den Diagrammen befinden sich jeweils die Intraklassenkorrelationskoeffizienten für 900sec-Startpunkt und für 600sec-Startpunkt. Dazu wird noch die Gruppenspezifische Sensitivität und Spezifität mit den entsprechenden Stichprobenumfängen angegeben.

3.2.1. Ermittlung des Cutoffs durch Betrachtung der Einzelgruppen

3.2.1.1. Gruppe I

In dieser Gruppe sind alle Patienten zusammengefasst, deren TER-Bubeck-MAG3 bei 70% und darüber liegt, gemessen am altersentsprechenden Normalwert und 70% der neuen Methode.

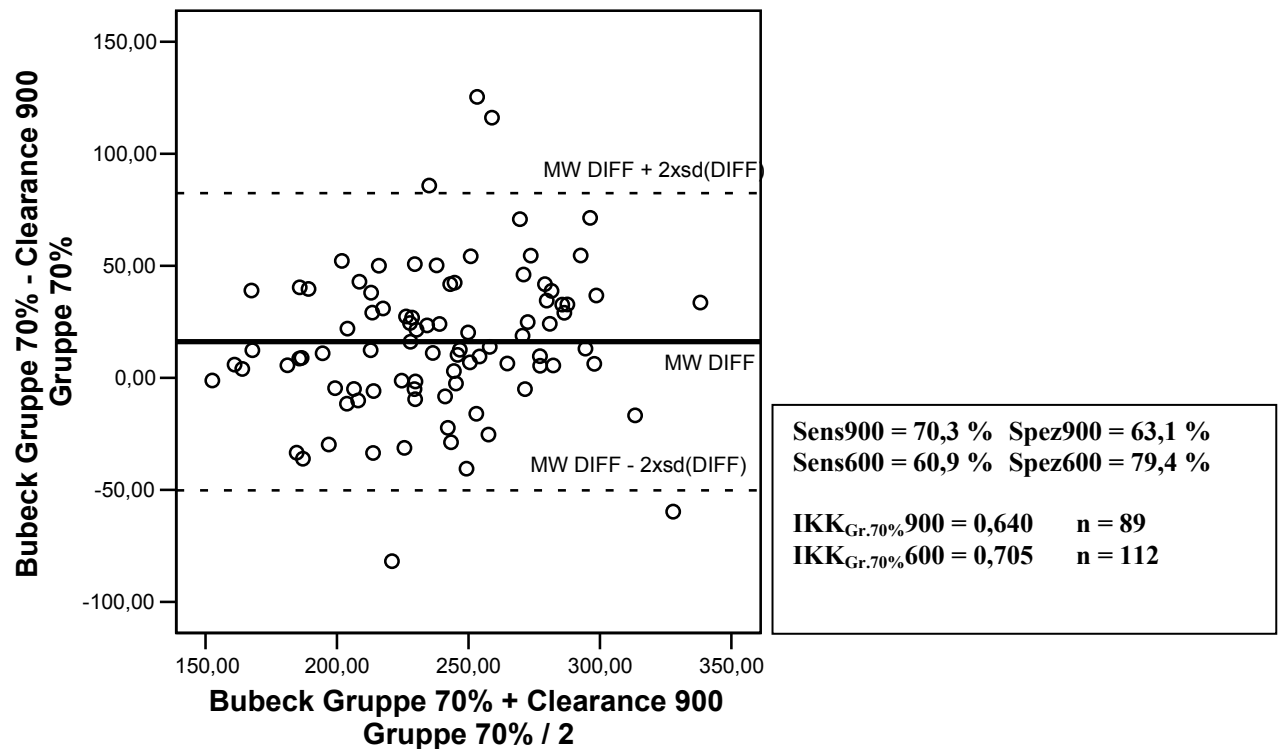


Abb. 20. Bland-Altman-Darstellung der Gruppe 70% bei 900 sec.

3.2.1.2. Gruppe II

Hier befinden sich die Patienten mit einem TER-Bubeck-MAG3-Wert größer 70% und neue Methode größer 65%.

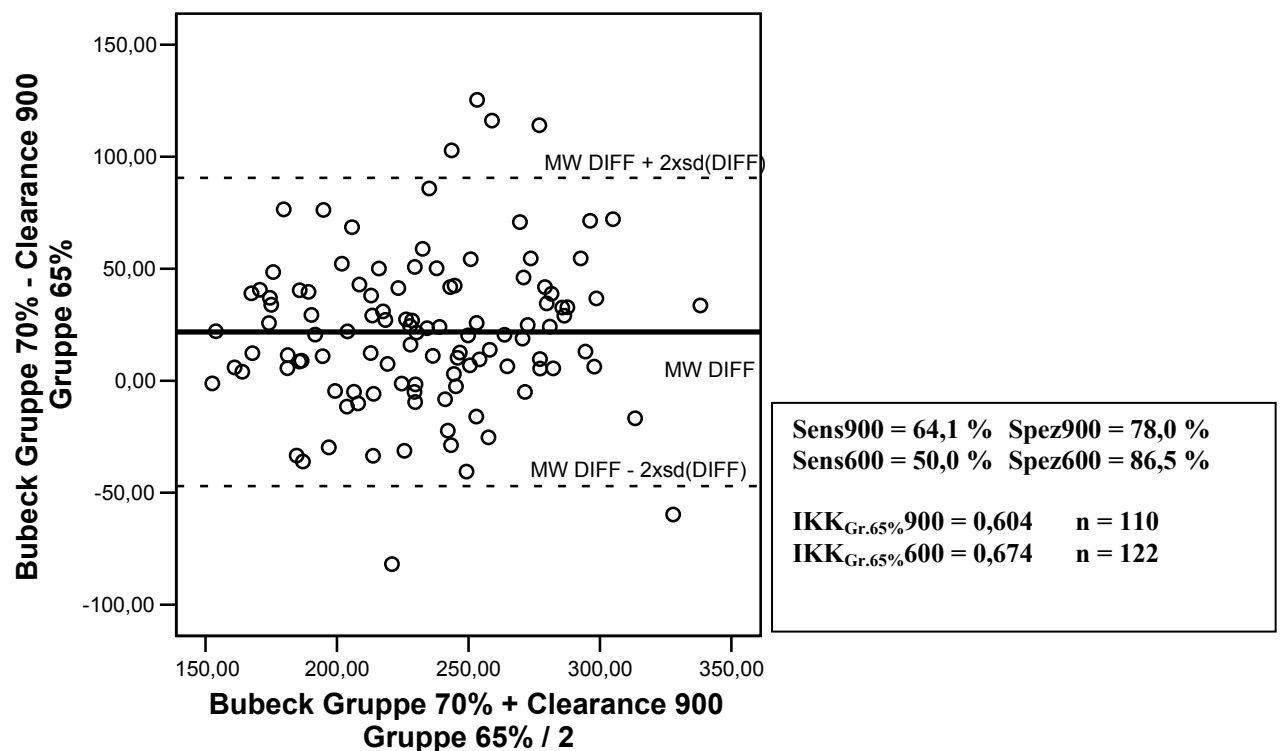


Abb. 21. Bland-Altman-Darstellung der Gruppe 65% bei 900 sec.

3.2.1.3. Gruppe III

Hier befinden sich die Patienten mit einem TER-Bubeck-MAG3-Wert größer 70% und neue Methode größer 60%.

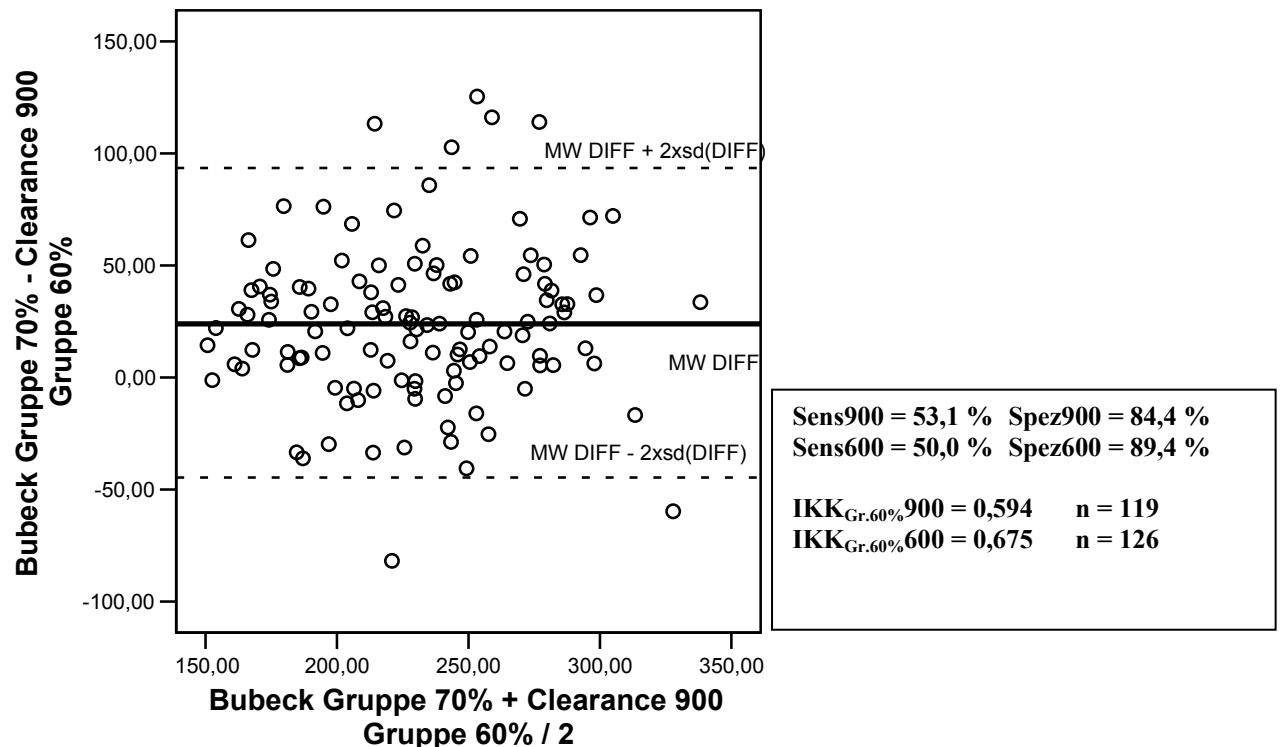


Abb. 22. Bland-Altman-Darstellung der Gruppe 60% bei 900 sec.

Aus den einzelnen Gruppen ergibt sich für die neue Methode ein optimaler Schwellenwert von 65%, bezogen auf den altersentsprechenden Normalwert der TER-MAG3. In den folgenden Darstellungen wird nun immer dieser Cutoff Grundlage der Berechnungen sein.

3.2.2. Bestimmung von Einflussgrößen auf die Messwerte

Betrachtet man die Werte für IKK, Sensitivität und Spezifität der neuen von uns untersuchten Methode, so fällt auf, dass sie nicht optimal mit der Referenzmethode nach Bubeck korreliert. Wir untersuchten nun, ob es eventuell Einflussgrößen gibt, die das Messergebnis verbessern können.

3.2.2.1. Einfluss des Geschlechts

Männliche Patienten = 88

Weibliche Patienten = 134

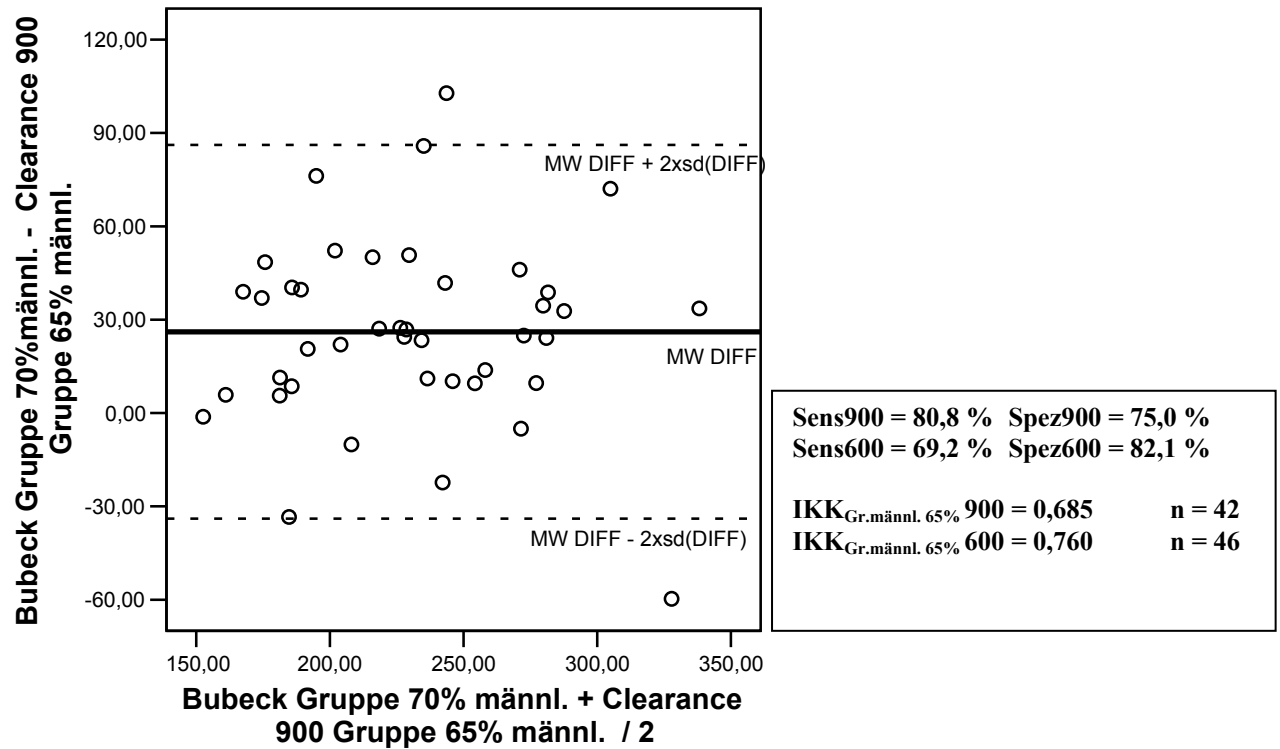


Abb. 23. Bland-Altman-Darstellung der Gruppe männlich bei 900 sec.

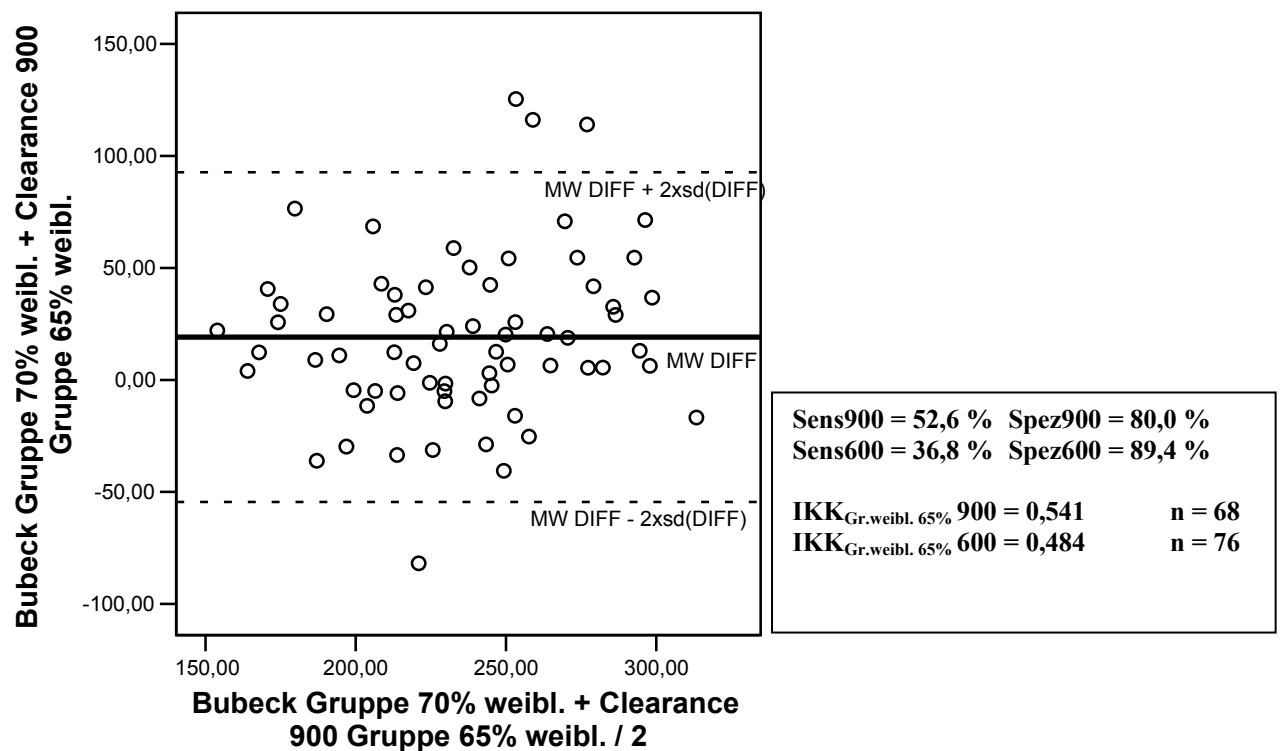


Abb. 24. Bland-Altman-Darstellung der Gruppe weiblich bei 900 sec.

3.2.2.2. Einfluss des Alters

Um den Einfluss des Alters zu untersuchen, wurden die Patienten in verschiedenen Altersgruppen unterteilt:

Junge Patienten = 0 – 20 Jahre n = 10

Erwachsene Patienten = 21 – 55 Jahre n = 89

Alte Patienten = 56- 70 Jahre n = 65

Sehr alte Patienten = über 70 Jahre n = 41

Es werden in der folgenden Gruppe der Übersicht halber keine Diagramme mehr dargestellt.

Gruppe Junge Patienten	Sens900 = 80,0 %	Spez900 = 80,0 %
	Sens600 = 60,0 %	Spez600 = 80,0 %
	IKK _{Gr.junge. 65%} 900 = n.b.	n = 4
	IKK _{Gr.junge. 65%} 600 = n.b.	n = 4

Gruppe Erwachsene	Sens900 = 66,6 %	Spez900 = 76,5 %
	Sens600 = 47,6 %	Spez600 = 85,3 %
	IKK _{Gr.Erwachs. 65%} 900 = 0,233	n = 52
	IKK _{Gr.Erwachs. 65%} 600 = 0,268	n = 58

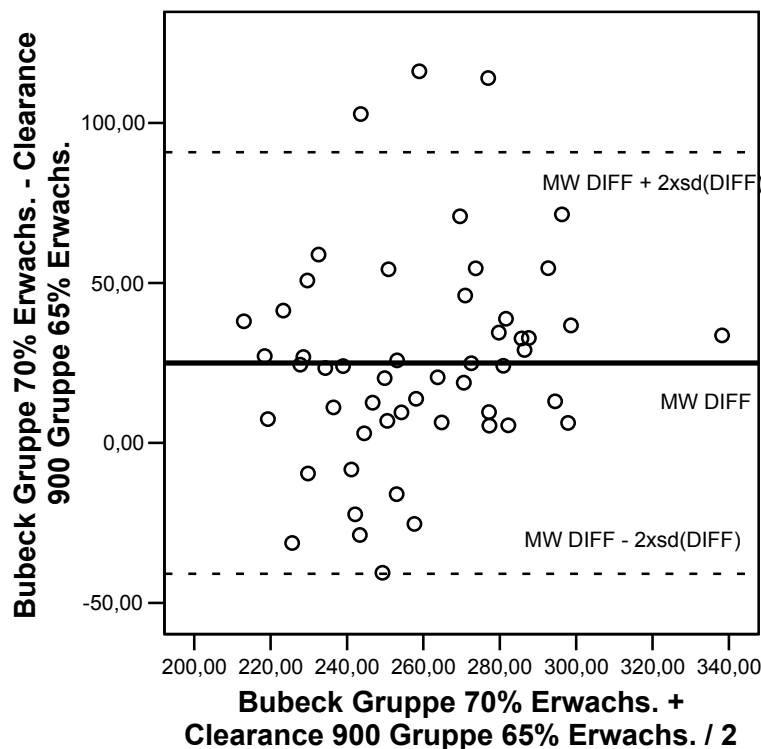


Abb. 25. Bland-Altman-Darstellung der Gruppe Erwachsene bei 900 sec.

Gruppe Alte Patienten	Sens900 = 68,4 %	Spez900 = 76,1 %
	Sens600 = 52,6 %	Spez600 = 87,0 %
	IKK_{Gr. Alte 65%} 900 = 0,175	n = 35
	IKK_{Gr. Alte 65%} 600 = 0,451	n = 40

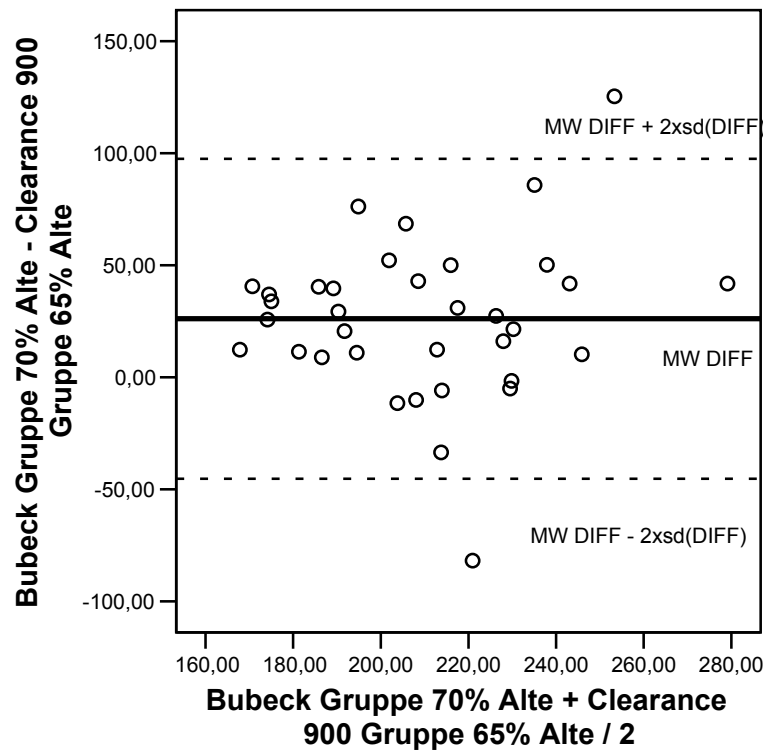


Abb. 26. Bland-Altman-Darstellung der Gruppe Alte bei 900 sec.

Gruppe Sehr Alte Patienten	Sens900 = 52,6 %	Spez900 = 86,4 %
	Sens600 = 47,4 %	Spez600 = 90,9 %
	IKK_{Gr.sehr Alte 65%} 900 = 0,545	n = 19
	IKK_{Gr.sehr Alte 65%} 600 = 0,580	n = 20

3.2.2.3. Einfluss des Gewichts

Es wurden anhand des BMI folgende Gruppen gebildet:

BMI	Männl.	Weibl.
Untergewichtig	< 20 → Gruppe I	< 19 → Gruppe VI
Normalgewichtig	20-25 → Gruppe II	19-24 → Gruppe VII
Übergewichtig	25-30 → Gruppe III	24-30 → Gruppe VIII
Adipositas	30-40 → Gruppe IV	30-40 → Gruppe IX
Massive Adipositas	> 40 → Gruppe V	> 40 → Gruppe X

Gruppe I	Sens900 = 33,3 %	Spez900 = 75,0 %
	Sens600 = 33,3 %	Spez600 = 62,5 %
	IKK_{Gr.I 65%} 900 = 0,690	n = 6
	IKK_{Gr.I 65%} 600 = 0,718	n = 5

Gruppe II	Sens900 = 100,0 %	Spez900 = 81,3 %
	Sens600 = 71,4 %	Spez600 = 81,1 %
	IKK_{Gr.II 65%} 900 = 0,823	n = 13
	IKK_{Gr.II 65%} 600 = 0,850	n = 13

Gruppe III	Sens900 = 77,8 %	Spez900 = 65,0 %
	Sens600 = 77,1 %	Spez600 = 85,0 %
	IKK_{Gr.III 65%} 900 = 0,369	n = 13
	IKK_{Gr.III 65%} 600 = 0,603	n = 17

Gruppe IV	Sens900 = 100,0 %	Spez900 = 75,0 %
	Sens600 = 100,0 %	Spez600 = 87,5 %
	IKK_{Gr.IV 65%} 900 = 0,482	n = 6
	IKK_{Gr.IV 65%} 600 = 0,731	n = 7

Gruppe V	Nicht berechnet, da keine Patienten in dieser Gruppe	

Gruppe VI	Sens900 = 100,0 %	Spez900 = 100,0 %
	Sens600 = 100,0 %	Spez600 = 100,0 %
	IKK_{Gr.VI} 65% 900 = 0,512	n = 7
	IKK_{Gr.VI} 65% 600 = 0,420	n = 7

Gruppe VII	Sens900 = 41,7 %	Spez900 = 82,8 %
	Sens600 = 41,2 %	Spez600 = 93,1 %
	IKK_{Gr.VII} 65% 900 = 0,405	n = 24
	IKK_{Gr.VII} 65% 600 = 0,467	n = 27

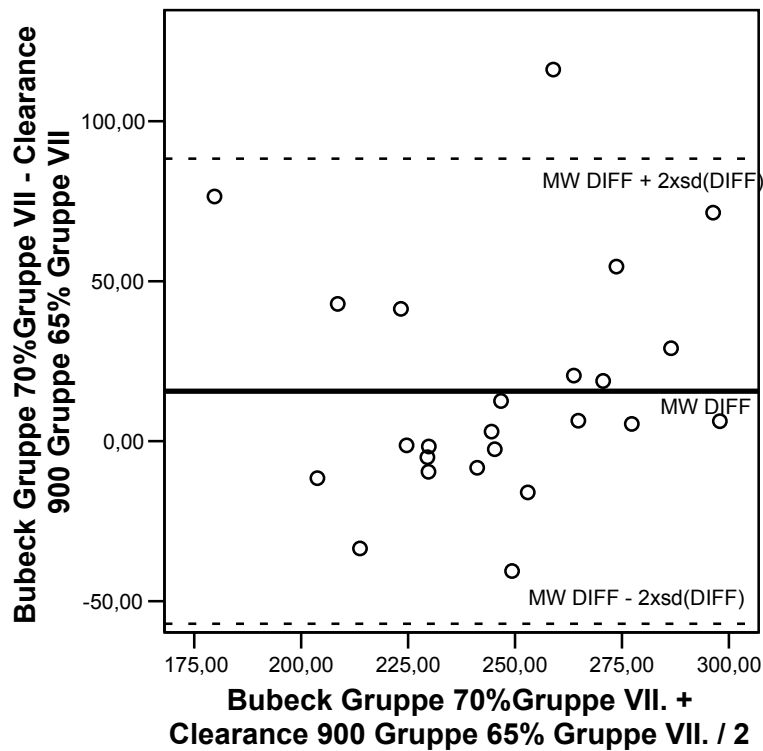


Abb. 27. Bland-Altman-Darstellung der Gruppe VII bei 900 sec.

Gruppe VIII	Sens900 = 47,1 %	Spez900 = 82,9 %
	Sens600 = 23,5 %	Spez600 = 91,4 %
	IKK_{Gr.VIII} 65% 900 = 0,615	n = 29
	IKK_{Gr.VIII} 65% 600 = 0,631	n = 32

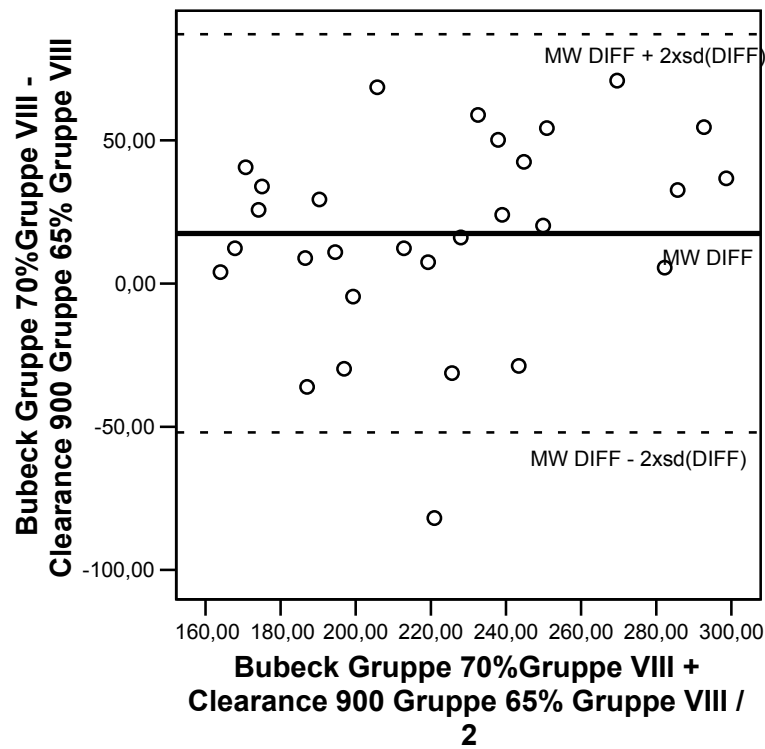


Abb. 28. Bland-Altman-Darstellung der Gruppe VIII bei 900 sec.

Gruppe IX	Sens900 = 66,6 %	Spez900 = 37,5 %
	Sens600 = 50,0 %	Spez600 = 50,0 %
	IKK_{Gr.IX} 65% 900 = n.b.	n = 3
	IKK_{Gr.IX} 65% 600 = 0,459	n = 4

Gruppe X	Nicht berechnet, da keine Patienten in dieser Gruppe
----------	---

3.2.2.4. Kombinationen

Es wurde nun weiter untersucht, ob sich durch Kombination vorgeschriebener Merkmale eine Verbesserung der Maßnahme erreichen ließe.

Dazu wurden nun Geschlecht und die Altersgruppen kombiniert.

Daraus ergeben sich nun folgende Konstellationen:

- Gruppe Weiblich und Jung (W + J) - Gruppe Männlich und Jung (M+J)
- Gruppe Weiblich und Erwachsen (W + E) - Gruppe Männlich und Erw. (M+E)
- Gruppe Weiblich und Alt (W + A) - Gruppe Männlich und Alt (M+A)
- Gruppe Weiblich und Sehr alt (W + S) - Gruppe Männlich und S. alt (M+S)

Gruppe W+J	Nicht berechnet, da keine Patienten in dieser Gruppe
------------	---

Gruppe W+E	Sens900 = 58,3 % Spez900 = 77,3 % Sens600 = 41,7 % Spez600 = 86,4 %
	IKK_{Gr.W+E} 65% 900 = 0,119 n = 34 IKK_{Gr.W+E} 65% 600 = 0,252 n = 38

Gruppe W+A	Sens900 = 47,1 % Spez900 = 78,6 % Sens600 = 35,7 % Spez600 = 92,9 %
	IKK_{Gr.W+A} 65% 900 = 0,246 n = 22 IKK_{Gr.W+A} 65% 600 = 0,405 n = 26

Gruppe W+S	Sens900 = 41,7 % Spez900 = 91,7 % Sens600 = 33,3 % Spez600 = 91,7 %
	IKK_{Gr.W+S} 65% 900 = 0,552 n = 11 IKK_{Gr.W+S} 65% 600 = 0,606 n = 11

Gruppe M+J	Sens900 = 80,0 % Spez900 = 75,0 % Sens600 = 60,0 % Spez600 = 75,0 %
	IKK_{Gr.M+J} 65% 900 = 0,046 n = 3 IKK_{Gr.M+J} 65% 600 = negativ n = 3

Gruppe M+E	Sens900 = 77,7 %	Spez900 = 75,0 %
	Sens600 = 55,6 %	Spez600 = 83,3 %
	IKK_{Gr. M+E 65%} 900 = 0,422	n = 18
	IKK_{Gr. M+E 65%} 600 = 0,636	n = 20

Gruppe M+A	Sens900 = 100,0 %	Spez900 = 72,2 %
	Sens600 = 100,0 %	Spez600 = 77,8 %
	IKK_{Gr.M+A 65%} 900 = 0,069	n = 13
	IKK_{Gr.M+A 65%} 600 = 0,580	n = 14

Gruppe M+S	Sens900 = 71,4 %	Spez900 = 80,0 %
	Sens600 = 71,4 %	Spez600 = 90,0 %
	IKK_{Gr.M+S 65%} 900 = 0,195	n = 8
	IKK_{Gr.M+S 65%} 600 = 0,227	n = 9

4. Diskussion

Die Nierenfunktionsszintigraphie ist ein seit Jahren in der Medizin eingesetztes Verfahren, um eine seitengetrennte Darstellung der Nierenleistung zu erhalten. Dieses Verfahren wurde in den letzten Jahrzehnten immer weiter entwickelt und in Struktur und Arbeitsablauf der klinischen Routine angepasst.

Zu Beginn der Entwicklung der Nierenfunktionsszintigraphie musste bei den Patienten über einen Dauerkatheter die exakte Urinvolumenmessung zur Bestimmung der ausgeschiedenen Tracer-Menge durchgeführt werden. Dies war sehr aufwendig zum einen für den Patienten und nahm auch für das Personal viel Zeit in Anspruch. Es folgte die Messung mittels rückkopplungsgesteuerter Infusion, wodurch das katheterisieren der Harnblase nicht mehr nötig war. Allerdings stellt dieses Verfahren eine Messung der Plasmaclearance dar, da die tatsächlich mit dem Urin ausgeschiedene Menge des Radiopharmakons nicht bestimmt wird.

In zahlreichen Arbeiten und Studien wurde versucht, die Arbeitsabläufe bei gleich bleibender Messgenauigkeit zu vereinfachen.

Dazu wurden außerdem immer wieder nach einfach zu verwendenden Radiopharmaka gesucht. Fritzberg et al entwickelten 1985 das Mercaptoacetyltriglycerin (MAG3), welches, an Tc^{99m} gebunden, die guten Eigenschaften des bis dato verwendeten OIH mit den logistischen Vorteilen einer Tc-Markierung vereinte.

Zur weiteren Vereinfachung der Durchführung in der klinischen Routine wurden für zahlreiche Untersuchungen entsprechende empirisch ermittelte Algorithmen gefunden, die es erlauben, nach Einmalapplikation des Radiopharmakons und einer einzigen Blutentnahme dessen Nierenclearance zu bestimmen. Sowohl für die Bestimmung der GFR mit markiertem EDTA oder DTPA und des ERPF mit radiojodierter Hippursäure, als auch zur Bestimmung der TER von MAG3 liegen solche Methoden vor.

Die beste graphische Anpassung an solche Messwerte erfolgt mittels nicht-linearem Fit, wie zahlreiche Untersuchungen unabhängig von der Clearancesubstanz zeigten (Bubeck 1993; Bubeck 1993; Groth et al 1977; Hagstam et al 1974).

Mit diesen ermittelten, für eine bestimmte Substanz und einen definierten Blutentnahmezeitpunkt spezifischen Koeffizienten des verwendeten Fitalgorithmus lassen sich dann Clearancewerte mit nur einer Plasmaprobe berechnen.

Bubeck et al zeigte, dass zusätzlich noch das tatsächliche Verteilungs- und Plasmavolumen des untersuchten Individuums mit in die Berechnung einzubeziehen ist. Für $^{99m}\text{Tc-MAG3}$ ermittelte er ein Verteilungsvolumen von 7,05 l bei einer Durchschnittsoberfläche von 1,73 m². Es muss nun die gemessene Plasmakonzentration des Radiopharmakons sofort auf 1,73 m² normiert werden.

Da es bei der Entnahme der Plasmaproben häufig zu physisch-psychischen Problemen seitens der Patienten kommt, hat Schommartz versucht, die Single-Sample-Methode noch weiter zu vereinfachen. Er legte eine ROI (Region-of-interest) um die Herzregion, da sie einen gut im Szintigramm zu bestimmenden Blutpool des Körpers darstellt. Aus der Verschwinderate des Radiopharmakons wird nun anhand folgender Formel die Clearance näherungsweise bestimmt:

$$\text{Clearance} = \frac{0.693 \times \text{Verteilungsvolumen}}{t_{1/2}}$$

Diese Untersuchung führte er an 60 Patienten durch.

Ziel unserer Arbeit war es, diese Berechnung zu überprüfen und anhand eines größeren Kollektivs zu validieren.

Dazu standen uns die Daten der Patienten zur Verfügung, die sich 2004 aus den verschiedensten Fragestellungen zur Nierenfunktionsdiagnostik vorstellten. Bei allen wurde eine Nierenfunktionsszintigraphie mit $^{99m}\text{Tc-MAG3}$ durchgeführt.

Von den Patienten wurden retrospektiv folgende Parameter erhoben:

- Alter
- Geschlecht
- Größe / Gewicht
- Zeitpunkte der Messung der vollen Spritze, der Injektion, der Messung der leeren Spritze und der Messung der Blutproben
- Injizierte Dosis
- Rückgemessene Spritzenaktivität
- TER-MAG3 (nach Bubeck)
- Seitengetrennte Nierenfunktion

In die rearchivierten Szintigramme der Patienten wurden mit dem Programm PMOD ROI's um die Nieren und um das Herz gelegt. Die gewonnene Zeit-Aktivitäts-Kurve wurde exponentiell angefitet.

Die Messungen wurden zu zwei verschiedenen Zeitpunkten gestartet. Zum einen nach 15 min p.i. und zum anderen nach 10 min p.i., wobei die 15 min Startsequenz durch die Schommartz'sche Untersuchung vorgegeben wurde.

Um zu untersuchen, ob ein früherer Startpunkt die Validität der Methode verbessert, setzten wir die 10 min p.i. als zweiten Messbeginn ein.

4.1. Methodenkritik

Die Auswertung der neuen Methode durch Schommartz ergab in seiner Untersuchung einen Pearson'schen Korrelationskoeffizient von 0,79. Diese Art der statistischen Auswertung ist allerdings fehlerbehaftet. Der Pearson'sche Korrelationskoeffizient, der den Stichproben-Maßkorrelationskoeffizient darstellt, reicht für Methodenvergleiche nicht aus. Die untersuchte Maßzahl muss gegenüber Abweichungen der Punkte in der Punktwolke von der Winkelhalbierenden empfindlich sein.

Der Pearsonsche Korrelationskoeffizient ist vollkommen unempfindlich gegenüber diesen Abweichungen und daher als Konsistenzmaß ungeeignet, weil er lediglich die Straffheit der Punktwolke in Bezug auf die Gerade misst.

Wenn man statt der graphischen Darstellung ein summarisches Konsistenzmaß verwenden will, muss man den Intraklassenkorrelationskoeffizienten nach Lin berechnen.

Wenn man nun die Darstellung mittels Winkelhalbierender durch das von Bland und Altman vorgeschlagene Diagramm ersetzt, erhält man einen Überblick über den Methodenvergleich. Hier werden die einzelnen Messwertdifferenzen der beiden Verfahren gegen die über beide Verfahren gemittelten Messwerte als Punktwolke dargestellt.

So sollten auch in Zukunft Vergleiche zweier Methoden nicht nur den Maßkorrelationskoeffizienten nach Pearson betrachten, sondern auch den empfindlicheren Intraklassenkorrelationskoeffizienten nach Lin berechnen.

Bei der Untersuchung müssen die Regions-of-interest (ROI) per Hand in die Szintigramme eingezeichnet werden. Dies ist bei verschiedenen Patienten sehr unterschiedlich in der Durchführbarkeit. Bei einigen Patienten lässt sich die Region des Herzens sehr gut gegen den Untergrund abgrenzen, aber bei anderen Szintigrammen lässt sich die ROI nur sehr schwer an die Grenzen des Herz-Blutpools anpassen.

Diese Erkenntnis lässt die Vermutung zu, dass durch diese recht willkürliche Art der ROI-Bestimmung eine genaue Aussage nicht möglich ist.

Auch die alte Methode nach Bubeck ist im klinischen Alltag fehlerbehaftet, da es bisweilen zu Verschiebungen in den Zeitpunkten der Blutentnahme kommen kann.

Zusammenfassend ist also zu sagen, dass sowohl die alte, als auch die neue Methode Fehlerquellen in der Durchführbarkeit aufweisen, die eine vergleichende Beurteilung gleichwohl schwieriger gestalten.

4.2. Eigene Ergebnisse

4.2.1. Gesamte Stichprobe

Betrachtet man nun unsere eigenen Ergebnisse, so fällt schon beim Vergleich der gesamten Stichprobe auf, dass bei einem Pearson'schen Korrelationskoeffizienten (PKK) von $r = 0,709$ der IKK 0,654 beträgt. Daran wird deutlich, dass, glaubt man dem Rangkorrelationskoeffizienten, der neuen Methode durchaus eine Berechtigung zum Ersatz der Bubeck'schen Methode unterstellt werden kann. Betrachtet man aber den IKK, so sieht man, dass zwar eine starke Korrelation besteht, die aber im unteren Bereich des Interpretationsspielraumes steht.

Setzt man nun die 10min-Startmarke ein, so sinkt der PKK auf 0,683, aber der IKK steigt auf 0,680. Diese Verbesserung ist auch deutlich an der Darstellung der Punktwolken mit eingezeichneter Winkelhalbierenden zu sehen.

4.2.2. Einzelgruppen

Dieser Vergleich bezieht sich aber nur auf die gesamte Gruppe, hierbei ist noch nicht zu erkennen, ob der neue Test auch wirklich die Patienten selektiert, die nach der Bubeck'schen Methode als „krank“ eingestuft wurden.

Dazu wurden das Patientenkollektiv in 3 Gruppen unterteilt, die sich hinsichtlich der Grenzen unterschieden, die auf der einen Seite nach der Single-Sample-Methode als „krank“ gelten und auf der anderen Seite wurden nun Grenzen gesucht, die nach der neuen Methode gelten sollten.

Es wurden immer die 70%-Grenze der alten mit:

- 70% der neuen
- 65% der neuen
- 60% der neuen Methode

verglichen.

Bei der Betrachtung der Ergebnisse fällt auf, dass eine ideale Lösung nicht gefunden werden konnte. Betrachtet man nur die Intraklassenkorrelation, so würden wir uns für die Beibehaltung der 70%-Grenze, aber mit dem 10min-Startpunkt entscheiden.

Zusätzlich wurde aber von jeder Gruppe auch die Sensitivität und Spezifität untersucht, die sich bei der 65%-Gruppe am besten darstellt.

In der Zusammenschau der Ergebnisse würden wir uns eher für den Startpunkt 15min entscheiden und den Cutoff bei 65% anlegen.

Wir müssen aber klar zum Ausdruck bringen, dass auch diese Ergebnisse keinen befriedigenden Eindruck hinterlassen, sodass auch mit den gefundenen Grenz- und Startwerten eine gute Aussagekraft der neuen Methode nicht gegeben ist.

Aus diesem Grunde untersuchten wir, ob es Einflussgrößen gibt, die das Messergebnis verbessern könnten. Dazu mussten wir auf die bereits vorhandenen Daten zurückgreifen, da eine Zweituntersuchung der Patienten mit anderen Methoden den Rahmen dieser Arbeit sprengen würde.

Es wurde also der Einfluss:

- des Geschlechts
- des Alters
- des Gewichtes und
- der Kombination aus Geschlecht und Alter

untersucht.

4.2.3. Einfluss des Geschlechts

Um den Einfluss des Geschlechtes zu untersuchen, wurde die Gesamtstichprobe nach männlichen und weiblichen Patienten unterteilt. Es waren 88 Männer und 134 Frauen in die Untersuchung einbezogen.

Bei einem IKK von 0,685 für den 15min-Start und 0,760 für den 10min-Start bei den männlichen Patienten zeigt sich eine starke Korrelation mit der Single-Sample-Methode nach Bubeck. Betrachtet man weiterhin die Sens./Spez. so fällt auf, dass hier der 15min-Start mit 80,8% / 75,0% dem 10min-Start mit 69,2% / 82,1% überlegen ist.

Insgesamt stellt diese Konstellation die beste Korrelation mit der Single-Sample-Methode dar.

Bei den weiblichen Patienten ist die Korrelation mit der Bubeck'schen Methode bei einem IKK_{900} von 0,541 und einem IKK_{600} von 0,484 bei weitem nicht so gut. Zwar haben beide Startpunkte eine relativ hohe Spezifität mit 80,0% für 15min. und 89,4% für 10min., allerdings ist die Sensitivität mit 52,6% (900) und 36,8% (600) in nicht akzeptablen Bereichen.

Das würde für den 10min-Start bedeuten, dass zwar mit 89,4%iger Sicherheit ein „gesunder“ auch testnegativ sein würde, aber im Umkehrschluss wären nur knapp 1/3 der testpositiven auch wirklich „krank“, was klinisch nicht ausreichend genau ist.

4.2.4. Einfluss des Alters

Zur Untersuchung des Alterseinflusses wurden die Patienten in 4 Altersgruppen eingeteilt (s. 3.2.2.2).

Es zeigt sich in allen Gruppen eine schlechte bis mäßige Intraklassenkorrelation, sodass man davon ausgehen muss, dass diese Größe nicht zur entscheidenden Verbesserung der Methode dient.

Neben der schlechten Intraobserverreliabilität finden sich zwar Spezifitäten zwischen 75 und 90%, die aber gleichzeitig mit mäßigen Sensitivitäten zwischen 45 und 68% vergesellschaftet sind und somit analog zum letzten Absatz keine für die Klinik ausreichende Genauigkeit bieten.

Die schlechte Intraklassenkorrelation und die mäßigen Parameter Sensitivität und Spezifität lassen den Schluss zu, dass bei der Untersuchung altersabhängige Prozesse im Körper die Aussagekraft der Methode nicht beeinflussen, d.h. die Methode unabhängig vom Alter ist. Diesen Schluss muss man ziehen, da sich die schlechten Werte der IKK durch die gesamte Gruppe, also altersunabhängig ziehen.

4.2.5. Einfluss des Gewichtes

Die Einflussgröße Gewicht wurde anhand des individuellen BMI's bestimmt.

Da sich die standardisierten Werte für den Body-Mass-Index geschlechtsspezifisch unterscheiden, wurden auch hier Frauen und Männer getrennt betrachtet.

Bei der Untersuchung kam heraus, dass in der Gruppe „Männer normalgewichtig“ (Gruppe II) eine gute Korrelation zwischen der neuen Methode nach Schommartz und der Methode nach Bubeck besteht. Es zeigt sich ein IKK von 0,823 für den 15min-Start und ein IKK von 0,850 für den 10min-Start. Die Sensitivität für den 15min-Start liegt sogar bei 100%, wobei aber die Spezifität mit 81,3% niedriger, aber dennoch auf gutem Niveau liegt. Man muss aber zu dieser Gruppe sagen, dass der Stichprobenumfang mit 13 Patienten nicht zu einer Pauschalaussage über die Güte dieser Gruppe geeignet ist. Alle anderen Gruppen der männlichen Patienten zeigen weniger gute Ergebnisse.

Bei den weiblichen Gruppen können die guten Ergebnisse der männlichen Gruppen nicht bestätigt werden. Hier zeigen sich zum Beispiel in der Gruppe „Frauen normalgewichtig“ nur IKK-Werte von 0,405 (15min.) und 0,467 (10min.). Durch den größeren Stichprobenumfang wird auch deutlich, dass die guten Ergebnisse der männlichen Gruppe sicher nicht haltbar sind. Dies sollte in einer Folgeuntersuchung weiter vertieft werden.

Auch alle weiteren Daten zeigen keine zufrieden stellenden Ergebnisse, so dass man auch bei der Gewichtsuntersuchung davon ausgehen muss, dass dieser Faktor keinen direkten Einfluss auf die Güte der Methode hat.

4.2.6. Kombinationen

Zur weiteren Untersuchung auf Einflussgrößen wurden verschiedene Größen kombiniert, um herauszufinden, ob diese Konstellationen mehr Aussagekraft besitzen. Dazu wurden die Gruppen „Alter“ und „Geschlecht“ kombiniert.

Es zeigen sich in allen Untergruppen ähnliche Ergebnisse. Es sind mehrheitlich schlechte Intraklassenkorrelationen zu beobachten und auch, bis auf Ausnahmen, schlechte Sensitivitäten und Spezifitäten. Die Ausnahmen in der Gruppe „männlich alt“ lässt sich auf die Größe des Stichprobenumfangs zurückführen. Dies wird an den schlechten IKK-Werten in dieser Gruppe deutlich, sodass die statistische Unreinheit der Werte dadurch schon ersichtlich wird.

Auf weitere Kombinationen wurde verzichtet, da die Stichprobenumfänge einfach zu gering geworden wären.

4.3. Zusammenfassende Betrachtung

Die Untersuchung der seitengetrennten Nierenfunktion zählt heute zu den Standarduntersuchungen im Rahmen der Diagnostik von Tumorerkrankungen und der Entzündungsbeurteilung der Nieren.

Im Rahmen unserer Untersuchung sollte eine neue Methode der Bestimmung der Nierenfunktion valdiert werden. Dazu wurde anhand der von Schommartz vorgeschlagenen Methode einer Untersuchung ohne Blutentnahme ein größeres Patientenkollektiv betrachtet. Die Untersuchung durch Schommartz fand an 60 Patienten statt, wobei unsere Untersuchung an 222 Patienten durchgeführt wurde.

Ziel der Arbeit war es, zu untersuchen, ob die Methoden gleichwertig oder unterschiedlich in Ihrer Aussagekraft und Ergebnis sind.

Bei der statistischen Auswertung wichen wir vom Procedere bei Schommartz ab. Dieser hatte den Pearson'schen Korrelationskoeffizienten berechnet. Zur Untersuchung eines statistischen Zusammenhanges zweier Methoden eignet sich der Intraklassenkorrelationskoeffizient nach Lin besser.

Nach Auswertung der Daten sind wir zum Ergebnis gekommen, dass die neue Methode keinen eindeutigen Zusammenhang mit der alten Methode der seitengetrennten Nierenfunktionsuntersuchung, wie sie von Bubeck eingeführt wurde, ergibt.

Die neue Methode zeigt, dass die Streuung der Werte einen Bereich erreicht, der eine Aussage im klinischen Alltag nicht zufrieden stellend darzustellen ist.

Im Abschnitt Methodenkritik sind bereits Fehlerquellen der Methoden aufgezeigt wurden, die in weiteren Untersuchungen klar definiert werden müssen. Dazu wäre ein Vergleich der neuen Methode mit dem Goldstandard in der Untersuchung der seitengetrennten Nierenfunktion notwendig. Dieser Goldstandard ist die Messung unter Gleichgewichtsbedingungen, wie sie in Kapitel 1.4.1 beschrieben ist. Da diese Methode einen hohen technischen Aufwand erfordert, ist der Vergleich der Methode nach Schommartz mit dem Goldstandard nur ein experimenteller Ansatz.

Des Weiteren sollte versucht werden, die bei unserer Untersuchung gewonnenen Werte anhand größerer Stichprobenumfänge der Einzelgruppen nach zu untersuchen, da die

vermeintlich guten Werte meist durch die geringe Größe der Einzelgruppe statistisch verschoben werden.

5. Schlussfolgerung

Die neue Methode der seitengetrennten Nierenfunktionsuntersuchung, die von Schommartz vorgeschlagen wurde, sollte an einem größeren Patientenkollektiv validiert werden. Dazu sollte sie mit der Methode nach Bubeck, die im klinischen Alltag Routine ist, verglichen werden.

Die Ergebnisse zeigen, wenn man statt des Pearson'schen Korrelationskoeffizienten ein Maß verwendet, was diese Zusammenhänge zweier Methoden besser untersuchen kann, und zwar den Intraklassenkorrelationskoeffizienten nach Lin, dass die neue Methode keine hinreichende Aussagekraft besitzt, um sie für die Klinik zu verwenden. Sie stellt lediglich eine Möglichkeit dar, die Untersuchung trotz schlechter Venenverhältnisse durchzuführen. Dabei ist aber in der Aussage des Befundes immer zu beachten, dass diese Methode den Standard nach Bubeck nicht ersetzen kann. Man kann dann nur durch Zusammenschau mit anderen diagnostischen Methoden (CT, MRT) eine Aussage über die Nierenfunktion treffen.

Werden in Zukunft verschiedene Methoden einer Untersuchung oder auch Untersucher miteinander verglichen, sollte immer der Intraklassenkorrelationskoeffizient nach Lin neben dem bewerteten Pearson'schen Korrelationskoeffizient betrachtet werden, da der IKK eine größere Aussagekraft des Zusammenhangs der Methoden erlaubt.

6. Literaturverzeichnis

1. Bares R, Müller-Schauenburg W. 2000. Nuklearmedizinische Diagnostik der Niere. Der Radiologe 40: 938-945
2. Bland JM, Altman DG. 1986. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. The Lancet 327, Issue 8476: 307-310
3. Blafox MD, Merrill JP. 1966. Simplified hippuran clearance. Measurement of renal function in man with simplified hippuran clearance. Nephron 3: 274 - 281
4. Blafox MD, Frohmüller HGW, Campbell JC, Utz DC, Orvis AL, Owen CA. 1963. A simplified method of estimating renal function with iodohippurate I¹³¹. J Surg Res 3: 122 - 125
5. Bortz J, Lienert GA. 2003. Kurzgefasste Statistik für die klinische Forschung. Zweite Auflage. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag, 238-242, 280-283
6. Brandau W. 2003. Radiopharmaka für die Nierenfunktionsdiagnostik. Der Nuklearmediziner 26: 155-159
7. Brøchner-Mortensen J, Giese J, Rossing N. 1969. Renal inulin clearance versus total plasma clearance of ⁵¹Cr-EDTA. Scand J Clin Lab Invest 23: 301 – 305
8. Bubeck B, Brandau W, Steinbacher M, Reinbold F, Dreikorn K, Eisenhut M, Georgi P. 1988. Technetium-99m labeled renal function and imaging agents: II. Clinical evaluation of 99mTc MAG3 (99mTc mercaptoacetylglycylglycylglycine). Int J Rad Appl Instrum B 15(1): 109-118
9. Bubeck B, Brandau W, Weber E, Kalble T, Parekh N, Georgi P. 1990. Pharmacokinetics of technetium-99m-MAG3 in humans. J Nucl Med 31(8):1285-93

10. Bubeck B, Brandau W, Weber E, Pomer S, Georgi P, zum Winkel K. 1990.
Renal function studies using ^{99m}Tc -MAG3: pharmacokinetics and slope clearance determination. *Contrib Nephrol* 79:72-3
11. Bubeck B, Piepenburg R, Grethe U, Ehrig B, Hahn K. 1992. A new principle to normalize plasma concentrations allowing single-sample clearance determinations in both children and adults. *Eur J Nucl Med (Germany)* 19(7): 511-516
12. Bubeck B. 1990. $\text{Tc-}^{99m}\text{-MAG3}$: Eine praxisgerechte Alternative zu radiojodierter Hippursäure. Petten (Holland). Mallinckrodt
13. Bubeck B. 2003. Methoden der quantitativen Clearancebestimmung. *Der Nuklearmediziner* 26: 169-180
14. Bubeck B, Hrsg. 1993. Technetium- $^{99m}\text{-MAG}_3$ für die nuklearmedizinische Nierenfunktionsdiagnostik – Pharmakokinetik und klinische Anwendung im Vergleich mit radiojodierter Hippursäure. Zweite Auflage. Bern, Göttingen, Toronto, Seattle: Verlag Hans Huber
15. Bubeck B. 1993. Renal clearance determination with one blood sample: Improved accuracy and universal applicability by a new calculation principle. *Semin Nucl Med* 23: 73 – 86
16. Carlsen JL, Møller ML, L und JO, Trap-Jensen J. 1980. Comparison of four commercial $\text{TC-}^{99m}(\text{Sn})\text{DTPA}$ preparations used for measurement of glomerular filtration rate: Concise communication. *J Nucl Med* 21: 126-129
17. Chantler C, Garnett ES, Parson V, Veall N. 1969. Glomerular filtration rate measurement in man by the single injection method using $^{51}\text{Cr-EDTA}$. *Clin Sci* 37: 169 -180
18. Chervu R L. 1982. Renal Radiopharmaceuticals – An Update. *Seminars in Nuclear Medicine* XII (3): 224-254

19. Constable AR, Hussein MM, Albrecht MP, Thompson FD, Philalithis PE, Joeckes AM. 1979. Single sample estimates of renal clearances. *Brit J Urol* 51: 84 - 87

20. DuBois D, Dubois EF. 1916. Clinical calorimetry. X. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. *Arch Intern Med* 17: 863 - 891

21. Fisher M, Veall N. 1975. Glomerular filtration rate estimation based on a single blood sample. *Br Med J* 2(5970): 542

22. Flemming JS, Wilkinson J, Oliver RM, Ackery DM, Blake GM, Waller DG. 1991. Comparison of radionuclide estimation of glomerular filtration rate using technetium 99m diethylenetriaminepentaacetic acid and chromium 51 ethylenediaminetetraacetic acid. *Eur J Nucl Med* 18: 391 – 395

23. Groth T, Tengstrom B. 1977. A simple method for the determination of glomerulär filtration rate. *Scand J Clin Lab Invest* 37: 39 – 47

24. Hagstam KE, Nodenfelt I, Svensson L, Svensson SE. 1974. Comparison of methods for determination of glomerulär filtration rate in renal disease. *Scand J Clin Lab Invest* 34: 31 - 36

25. Hall JE, Guyton AC, Farr BM. 1977. A single-injection method for measuring glomerular filtration rate. *Am J Physiol* 232: 72-76

26. Hamilton D, Miola UJ. 1999. Body surface area correction in single-sample methods of glomerulär filtration rate estimation. *Nucl Med Commun* 20: 273 - 278

27. Hermann HJ. 2004. Nuklearmedizinische Messtechnik In Nuklearmedizin. 5. Auflage: Urban & Fischer Verlag, 39-62

28. Hertel A, Hör G . 1999. Niere und ableitende Harnwege. In: Büll U, Schicha H, Biersack H.-J, Knapp W, Reiners C, Schober O, Hrsg. Nuklearmedizin. dritte Auflage Stuttgart. Georg Thieme Verlag, 335-364

29. Hierholzer K, Fromm M. 1997. Funktion der Nieren. In: Schmidt RF, Thews G, Hrsg. Physiologie des Menschen. 27. Auflage. Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York, 737-738
30. Hilgers RD, Bauer P, Schreiber V. 2003. Einführung in die medizinische Statistik. Erste Auflage. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag, 32-35, 83-92, 115-116
31. Inoue Y, Ohtake T, Yokoyama I, Yoshikawa K, Asai S, Ohtomo K. 1999. Evaluation of Renal Fuction from ^{99m}Tc -MAG3 Renography Without Blood Sampling. The Journal of Nuclear Medicine 40 (5): 793-798
32. Inoue Y, Yoshikawa K, Yokoyama I, Ohtomo K. 2000. Estimation of ^{99m}Tc -MAG3 clearance by single-sample methods and camera-based methods. Annals of Nuclear Medicine 14 (5): 329-332
33. Jamar F. 2000. Renal Imaging. In: Baert A L, Heuck F H W, Youker J E. Diagnostic Imaging In: Schiepers C, Hrsg. Diagnostic Nuclear Medicine. Erste Auflage: Springer Verlag Berlin, Heidelberg, New York, 79-94
34. Klaeser B, Eberl A, Bubeck B. 2003. Anleitung zur Durchführung der Nierenfunktionsszintigraphie. Der Nuklearmediziner 26: 160-168
35. Kotzerke J, Glatz S, Grillenberger K, Kleinschmidt K, Reske S N. 1997. Reproducibility of a single-sample method for ^{99m}Tc -MAG3 clearance under clinical conditions. Nuclear Medicine Communications 18: 352-357
36. Krammer C. 2004. Evaluation der seitengetrennten MAG3-Nierenzintigraphie im Kindesalter unter Anwendung eines künstlichen neuronalen Netzes [Dissertation]. München: Ludwig-Maximilians-Universität
37. Moser E. 1990. Nephrourologie. In: Büll U, Hör G, Hrsg. Klinische Nuklearmedizin. zweite Auflage. Weinheim. Edition Medizin VCH, 208-212.
38. Müller-Suur R, Durand E. 2003. Nierenfunktionsbestimmung mit Clearance: Methoden und Indikationen. Der Nuklearmediziner 26: 181-188

39. Oberhausen E, Romahn A. 1968. Bestimmung der Nierenclearance durch externe Gammastrahlenmessung. In: Hoffmann G, Höfer R, Hrsg. Radionuklide in Kreislaufforschung und Kreislaufdiagnostik. Schattauer Stuttgart: 323 - 326
40. Oberhausen E, Kirsch W, Emrano I. 1972. Measurement of unilateral renal plasma flow by combination of clearance determination and renograms. In: Blaufox MD, Funck-Brentano JL, Hrsg. Radionuclides in Nephrology. Grune & Statton New York: 233 - 239
41. Pedersen JF, Pedersen MF, Madsen PO. 1971. Clinical renal function testing by external double isotope monitoring technique. Nucl Med 10: 16 – 24
42. Piepenburg R, Grimm W, Duempelfeld KM, Emmes S, Hahn K. 1993. Zwei vereinfachte Methoden zur simultanen Bestimmung von glomerulärer Filtrationsrate (GFR) und effektivem renalen Plasmafluss (ERPF). Nucl-Med 32: 103
43. Rehling M, Möller ML, Thamdrup B, Lund JO, Trap-Jensen J. 1984. Simultaneous measurement of renal clearance and plasma clearance of ^{99m}Tc -labelled diethylenetriaminepenta-acetate, ^{51}Cr -labelled ethylenediaminetetra-acetate and inulin in man. Clin Sci 66: 613 – 619
44. Rohloff R, Hast B, Leisner B, Heinze HG. 1974. Bestimmung der I-131-Hippuran-Clearance im Rahmen der Kamerafunktionsszintigraphie der Nieren nach vereinfachten Modifikationen der Methode nach Oberhausen. Nucl-Med 13: 303 -320
45. Russell CD, Bischoff PG, Rowell KL, Kontzen F, Lloyd LK, Tauxe WN, Dubovsky EV. 1983. Quality control of Tc-99m-DTPA for measurement of glomerular filtration. J Nucl Med 24: 722-727
46. Russell CD, Dubovsky EV. 1995. Comparison of single-injection multisample renal clearance methods with and without urine collection. J Nucl Med 36: 603-606

47. Salaorno N, Bleicher D, Knesewitsch P. 2003. Vorschläge für standardisierte Untersuchungsprotokolle (schriftliche Anweisungen) : Niere. Der Nuklearmediziner 26: 35-41
48. Sapirstein LA, Vidt DG, Mandel MJ, Hanusek G. 1955. Volumes of distribution and clearances of intravenously injected creatinine in the dog. Am J Physiol 181: 330 - 336
49. Schicha H, Schober O, Hrsg. 2003. Nuklearmedizin – Basiswissen und klinische Anwendung. fünfte Auflage. Stuttgart: Schattauer, 3-8; 9-19; 70-72; 207-218
50. Schicha H, Waters W, Wellner U, Hrsg. 1991. Kompendium der Nuklearmedizin. Erste Auflage. Stuttgart, New York: Schattauer, 225-237
51. Scholz A, Meinig KH, Oeff K. 1967. Clearance-Bestimmungen bei konstantem Blut- und Gewebespiegel mit strahlungsgesteuerter Infusionspumpe. Strahlentherapie 65 (Sonderband) : 467 – 474
52. Schomartz B, Müller H.W.2005. Bestimmung der MAG3-Clearance ohne Blutentnahme. Nuklearmedizin 2: A142-A143
53. Sutter M. 2001. Physikalisch-Technische Prinzipien der Bilderzeugung – Gammakamera. In: Freyschmidt J, Hrsg. Band I. Strahlenphysik, Strahlenbiologie, Strahlenschutz In: Schmidt Th. Hrsg. Handbuch diagnostische Radiologie. Erste Auflage: Springer Verlag Berlin, Heidelberg, New York, 118-120
54. Tausig A. 2001. Nuklearmedizin. In: Leinsinger G, Hahn K, Hrsg. Indikationen zur bildgebenden Diagnostik. Erste Auflage: Springer Verlag Berlin, Heidelberg, New York, 109-127
55. Tauxe WN, Hagge W, Stickler GB. 1975. Estimation of effective renal plasma flow in children by use of a single sample after injection of orthoiodohippurate. In: IAEA, Hrsg. Dynamic Studies with Radioisotopes in Medicine. Erste Auflage. International Atomic Energy Agency Vienna, 264 - 275

56. Vollandt R. Hrsg. 2003. Institut für Medizinische Statistik, Informatik und Dokumentation der Friedrich-Schiller-Universität Jena. Vorlesungsscript für Humanmediziner: 46-47
57. White AJ, Strydom WJ. 1991. Normalisation of glomerular filtration rate measurements. Eur J Nucl Med 18: 385 - 390
58. Zajic T, Moser E. 2004. Verfahrensanweisungen zur dynamischen Nierenfunktionsszintigraphie. Nuklearmedizin 5: 177-180
59. zum Winkel K. 1964. Nierendiagnostik mit Radioisotopen – Funktionelle und morphologische Ergebnisse in Experiment und Klinik. Erste Auflage. Stuttgart. Georg Thieme Verlag

6. Anhang

Danksagung

Die vorliegende Arbeit wurde an der Klinik für Nuklearmedizin der Friedrich-Schiller-Universität Jena angefertigt.

Mein größter Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. habil. D. Gottschild für die Überlassung des Promotionsthemas und seine ausgezeichnete Betreuung während sämtlicher Arbeitsphasen. Er stand mir immer in unschätzbare Art und Weise mit seiner wissenschaftlichen und klinischen Erfahrung zur Seite.

Des Weiteren geht mein Dank an Herrn Th. Opfermann für die gezielte Hilfe in den Anfangsphasen der Arbeit. Speziell bei den physikalischen Dingen war seine Unterstützung von unschätzbarem Wert.

Bei den Mitarbeitern des Institutes für medizinische Statistik, Information und Dokumentation für Ihre Ratschläge bei der Auswertung der Daten.

Ehrenwörtliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass mit die Promotionsordnung der Medizinischen Fakultät der Friedrich-Schiller-Universität bekannt ist,

ich die Dissertation selbst angefertigt habe und alle von mit benutzten Hilfsmittel, persönlichen Mitteilungen und Quellen in meiner Arbeit angegeben sind,

mich folgende Personen bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskripts unterstützt haben:

Herr Prof. Dr. med. habil. D. Gottschild

Herr Dr. Th. Opfermann

die Hilfe eines Promotionsberaters nicht in Anspruch genommen wurde und dass Dritte weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen von mir für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit den Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen,

dass ich die Dissertation noch nicht als Prüfungsarbeit für eine staatliche oder andere wissenschaftliche Prüfung eingereicht habe und

dass ich die gleiche, eine in wesentlichen Teilen ähnliche oder eine andere Abhandlung nicht bei einer anderen Hochschule als Dissertation eingereicht habe.

Zwickau, den 01.05.2009